

令和元年度 分担研究報告書

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

分担課題 「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の
英訳 “Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017” 出版
研究班ホームページの管理・アップデート

研究分担者氏名 三村秀文
所属研究機関名 聖マリアンナ医科大学
職名 放射線医学 教授

研究要旨

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英訳“Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017”原稿を完成し、令和2年3月22日に英文3学会誌（日本皮膚科学会誌「The Journal of Dermatology」、日本小児科学会誌「Pediatrics International」、日本医学放射線学会誌「Japanese Journal of Radiology」）に同時掲載された。研究班ホームページの管理アップデートを行った。

A．研究目的

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」“Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017”の英文雑誌投稿を行う。研究班ホームページの管理アップデートを行う。

B．研究方法

平成29～30年度“Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017”草稿を作成した。令和元年度に校正し、11月に投稿し、アクセプトされた。その後各出版社と調整を行い、令和2年3月に出版された。

研究班ホームページは毎月管理し、最新の内容に更新した。ホームページでは「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」を掲載した。市民公開講座、血管腫血管奇形学会学会の開催案内を掲示した。

C．研究結果

ガイドライン英文投稿原稿を完成させ、英文3学会誌に同時掲載された。論文を資料として添付する（資料）。

研究班ホームページでは「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」を掲載している。市民公開講座「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究～血管腫・血管奇形・脈管奇形の取り組みと今後の課題～」、「第16回血管腫血管奇形学会学会学術集会」の広報を行った。

D．考察

血管腫・脈管奇形の疾患全体の診療ガイドラインは日本発のガイドライン「血管腫・血管奇形診療ガイドライン 2013」およびその改訂版「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」があるのみで、他に国際的なガイドラインはみられない。今回「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英訳“Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017”を作成し、3つの英文誌に同時掲載され、国際的に広報することを意図した。日本発の画期的なガイドラインとなると期待される。さらに3誌はそれぞれ日本の学会誌であり、国内においても多様な読者に広報することにより、さらに周知が図られるものと期待される。

研究班ホームページでは最新の情報をアップデートし、医療従事者、患者、市民への広報に努めた。

E．結論

「血管腫・血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017」の英文“Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017”を作成し、2020年3月に3学会英文誌に同時掲載された。

研究班ホームページでは最新の情報をアップデートした。

F．研究発表

1．論文発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

(欧文)

1) Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki¹, Masanori Inoue¹, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. The Journal of Dermatology. doi:10.1111/1346-8138.15189. Epub 2020 Mar 22.

2) Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki¹, Masanori Inoue¹, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa, Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. Pediatrics International. doi: 10.1111/ped.14077. Epub 2020 Mar 22.

3) Hidefumi Mimura, Sadanori Akita, Akihiro Fujino, Masatoshi Jinnin, Mine Ozaki, Keigo Osuga, Hiroki Nakaoka, Eiichi Morii, Akira Kuramochi, Yoko Aoki, Yasunori Arai, Noriko Aramaki¹, Masanori Inoue¹, Yuki Iwashina, Tadashi Iwanaka, Shigeru Ueno, Akihiro Umezawa,

Michio Ozeki, Junko Ochi, Yoshiaki Kinoshita, Masakazu Kurita, Shien Seike, Nobuyuki Takakura, Masataka Takahashi, Takao Tachibana, Kumiko Chuman, Shuji Nagata, Mitsunaga Narushima, Yasunari Niimi, Shunsuke Nosaka, Taiki Nozaki, Kazuki Hashimoto, Ayato Hayashi, Satoshi Hirakawa, Atsuko Fujikawa, Yumiko Hori, Kentaro Matsuoka, Hideki Mori, Yuki Yamamoto, Shunsuke Yuzuriha, Naoaki Rikihisa, Shoji Watanabe, Shinichi Watanabe, Tatsuo Kuroda, Kosuke Ishikawa, Satoru Sasaki. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. Japanese Journal of Radiology. 2020;38(4):287-342.

doi:10.1007/s11604-019-00885-5. Epub 2020 Mar 23.

4) Rikihisa Naoaki, Akita Sadanori, Osuga Keigo, Mimura Hidefumi, Yuzuriha Shunsuke, Sasaki Satoru. Evaluation of pain incidence due to venous malformation based on data from 85 institutions in Japan. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 Mar;8(2):244-250. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.03.008. Epub 2019 Aug 27.

(和文)

1) 三村 秀文. 難治性疾患に対する取り組み 血管腫・脈管奇形に対する interventional radiology と厚労科研難病研究班の活動. 聖マリアンナ医科大学雑誌(0387-2289) 2019; 47(1) :1-6.

2) 三村 秀文, 佐々木 了. 【指定難病ペディア 2019】個別の指定難病 循環器系 クリップル・トレノネー・ウェーバー症候群[指定難病 281]. 日本医師会雑誌(0021-4493) 2019;148: S210.

2. 学会発表

1) 小徳暁生, 西巻博, 小川普久, 千葉清, 丸橋孝昭, 伊良波朝敬, 三村秀文, 宮入剛. プラグ内コイル塞栓術の塞栓力と費用対効果の検討, 第 48 回日本 IVR 学会総会, 2019 年 5 月.

G . 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

ICD-11に伴う保険診療病名改定に研究班ができることについての考察と行動報告

研究分担者 力久直昭 おゆみの中央病院形成外科部長

研究要旨

Type of Research: 多施設共同 WEB上情報収集 前向き

Key Findings: 国際疾病分類ICD-11はICD-10に比べ学術的な疾患概念を取り込んでいることが分かった。ICD-11の変更に伴い、日本国内で使用されている保険病名が変更される。この手続きは各学会のコンセンサス(学術的に正しいか)、社会的なコンセンサス(差別的な表現がされていないか)を踏まえるべきであり、総意を得るためには大きな困難が予想され、手続きを取るだけの形骸化した結果にもなりかねない。ICD-10をもとに保険診療が行われた「血管腫・血管奇形疾患群」治療の過去の苦い経験(学術的な統計処理の困難さ、「奇形」の病名の取り扱い、疾患概念の混乱)を繰り返さないためにも、政策研究事業として取り組みを始めた。

Take Home Message: 日本医学会事務局内「奇形を含む医学用語の置き換えに関するワーキンググループ」会議にオブザーバーとして参加することができるようになった。新型コロナウイルス(COVID-19)の対応のため手続きが遅れている。医学界の「奇形」について考える活動を支援または参加することが必要であり、社会全体の合意形成に努める必要がある。

A. 研究目的

病名にまつわる問題

「奇形」という用語は、基礎医学分野でヒトの初期発生段階での形態異常を起こす病気を指す。小児科や形成外科の医療現場では病名として使われ、患者や家族が「心情を傷つける表現だ」と見直しを求めている。「先天性心奇形」を「先天性心疾患」とする言い換えが実現した症例もある。

本研究班の活動当初(佐々木班)より疾患名に「奇形」の言葉が含まれてことに差別的ではないかとの問題意識があった。しかし「奇形」は長年通用してきた言葉であり、これを修正するには長い活動と社会的な認知が必要であると考えていた。

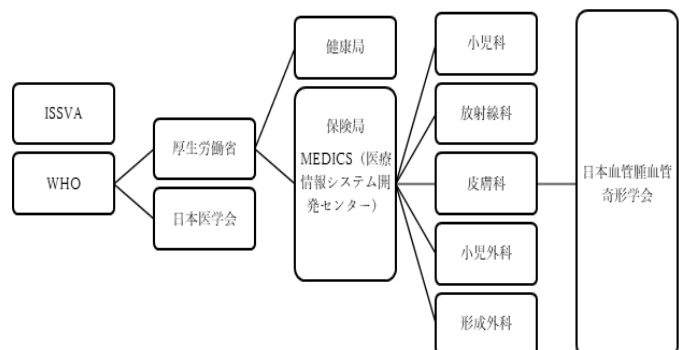
保険病名にISSVA分類の疾患概念が欠如しているため、実際の治療と病名が一致しないことが多かった。症例ごとの保険審査では審査医師と申請する医師の連絡で保険請求が進められていた。しかし疫学的に疾患群を捉えるために「血管腫」の病名が汎用されすぎており、保険病名から該当する疾患患者をピックアップすることは困難な現状があった。

研究班はISSVA分類を国内の各学会に提唱し、疾患が分類され症例の蓄積が可能となり、また治療方法も適切に選択されるようになり安定した治療成績納められるようになってきた。保険病名にISSVA分類を取り込む下地が医療従事者側ではととのってきていた。

2019年5月にICD-11がWHOで承認された。ICD-11にそって保険病名が策定される。和訳作業中の何か小さな間違いよっては、またさらに今後10年間臨床上的問題が生じる可能性がある。この作業を見守り必要時は提言を行えるような準備をしなければならないと考えた。

B. 研究方法

ICD-11及び保険病名に携わる各団体の関係は以下の図となる



調査項目

傷病名の標準マスターを作成している一般社団法人医療情報システム開発センター(MEDICS)に問い合わせを行ったが、まったく回答を得ることができなかった。中間管理部になるため対応困難であると考えられた。

WHOの示す暫定最終版(ICD-11ブラウザ)を下記から入手し、疾患分類を確認した。おおむねISSVA分類にのっとった分類がされており、WHOとISSVAの間で相当な協議があって作成された国際疾病分類であることが推察された。研究用、通常診療用、専門的な診療用、公衆衛生、保健政策などに対応できるもの考えた。

<https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

またWEB検索によって新ICD導入に伴う保険病名の改定が厚生労働省内で以前から進められていることが判明し、会議のレジメや資料から国内での保険病名決定の進め方を把握した。参考：第7回社会保障審議会統計分科会疾病、傷害及び死因分類部会(資料3-1)など。

C. 結果

具体的な行動

厚生労働省から小児科・皮膚科などのメジャー系の学会に保険病名について諮問されていることが判明した。

2019年7月日本血管腫血管奇形学会内に和歌山医科大学皮膚科神人正寿教授をリーダーとする「用語を考えるワーキングチーム」を立ち上げた。ワーキンググループは皮膚科・小児科・小児外科病理・形成外科の医師で構成されており、各学会の動向の連絡および保険病名諮問会議への参加方法が検討された。

神人正寿教授が患者及び保護者など90名(うち患者は47名)に「奇形」「脈管奇形」にまつわる語感についてアンケート調査を行ったところ、89名中60名(67.4%)が「きつい感じ、または差別的な印象を「奇形」という印象を受ける」とし、90名中55名(55.6%)が「脈管奇形」についても「きつい感じまたは差別的な印象を受けると回答した。

アンケート結果をワーキンググループ内で共有し「奇形」変わる用語を検討し、「変常」、「マルフォーメーション」、「malformation」、「き形」、「形態異常(異状)」などが挙げられた。

日本医学会事務局内「奇形を含む医学用語の置き換えに関するワーキンググループ」の会議

日時 3月6日(金)15:30~17:30

場所 日本医師会館5F 507会議室

(東京都文京区本駒込2-28-16)

議題 本会医学用語辞典を含め奇形の付く病名、疾患名の検討

にオブザーバーと参加する予定であったが、新型コロナウイルス(COVID-19)の対応のため会

議が延期された。

D. 考察

他の分野の「奇形」という病名とは異なり、「血管奇形・脈管奇形」についてはその概念がようやく本邦で浸透してきた。これは研究班の活動の成果である。定着した疾患名の変更は混乱が予想され、可能な限り使用を継続し、将来どこかの時点で変更というソフトランディングが望ましいと思われる。他の学会も含めて医学界全体で「奇形」という文言を修正しようという動きが大勢になったならば、本学会もそれに従うべきであろう。

ただ「奇形」についてどれだけの問題意識が各学会、医学界にあるのか現状がまだつかめておらず、「奇形」について考える活動の継続はオブザーバーとして参加してでも支援していく必要はあり、コンセンサス形成に努めていくことが良いと思われる。

ICD-11の「血管腫・脈管奇形疾患群」の病名の和訳についても、依頼があった時の窓口を作っておく必要があり、今後の課題である。

E. 結論

日本語の病名を誰がどうやって決めていくのか、それにどう関わるべきなのか大変難しい。漢字をもって意味を直感的に伝える力を備えている日本語の特殊事情がある。

用語の言い換えをすることで、病気に対する社会のイメージを改善することは十分期待できる。その一方でデメリットもあり、欧米の用語が持っている本来の意味から外れてしまう、欧米語の用語との対応関係がわかりにくくなる、用語を変更することで過去の文献の検索や引用が難しくなる。そもそも用語を変更するということは特段の事情がある場合にのみやむを得ず行うことであり、また必要最小限にとどめるべきであろう。古い用語を削除するのではなく、並記して残すことも一案である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
なし

学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
出願予

分担研究報告書

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

分担研究者 大須賀慶悟 大阪医科大学放射線診断学教室 教授

研究要旨：研究班の分担研究者として班会議に出席し、画像診断及び画像下治療(IVR)を専門とする放射線科医の立場から班全体の研究活動に関する審議に参加した。本年度は難病プラットフォームと連携した疾患レジストリ研究(RADDAR-J[1])及びクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群に対するオーダーメイド弾性ストッキング圧迫療法に関する多施設共同研究に参加施設として協力し、患者リクルートや症例登録を行った。

A．研究目的

研究班の分担研究者として班会議に出席し、難病プラットフォームにおける疾患レジストリ研究(RADDAR-J[1])や、オーダーメイド弾性ストッキング圧迫療法に関する多施設共同研究について、画像診断及び画像下治療(IVR)を専門とする放射線科医の立場から検討に参加した。自施設においては両研究の参加施設として、倫理委員会の承認の下、患者リクルートや症例登録を行うこととした。

B．研究方法

疾患レジストリ(RADDAR-J[1])

各診断基準に基づき希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)と診断された外来患者に対して、研究の目的・概要や事務局との郵送による書類やりとりなどの流れについて説明した。

圧迫療法に関する臨床研究

下腿に浮腫・肥大や血液・リンパ液鬱滞を呈するクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群(KTWS)を対象に、患者個別の採寸によりオーダーメイド弾性ストッキングを作成した。着用前と着用4週後の比較により周囲径の変化や患部の痛みや不具合発生を評価予定である。

(倫理面への配慮)

両研究においては、「ヘルシンキ宣言」の倫理的精神に基づき、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」や「個人情報に

関する法律」に則り、研究実施計画書を遵守して実施する。

C．研究結果

疾患レジストリ(RADDAR-J[1])

中央倫理審査委員会(京都大学)による参加施設としての承認に続いて、施設の研究許可が得られた。対象候補の複数名の外来患者に対して事務局(福岡大学)からのアンケート調査を中心とする書類の郵送やりとりについて説明を行った。

圧迫療法に関する臨床研究

中央倫理審査委員会(信州大学)による参加施設としての承認に続いて、施設の研究許可が得られた。目標である2例の患者より同意が得られ、症例登録を行い、個別に採寸を行いオーダーメイド弾性ストッキングを作成し、評価中である。

D．考察

疾患レジストリ(RADDAR-J[1])

本レジストリによる長期的な患者の臨床情報の集積により、希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)の自然歴や予後因子を解明できれば、本疾患群における有益な画像診断評価法やIVRなどの治療適応の判断や治療法の開発に寄与することが期待される。

圧迫療法に関する臨床研究

KTWS患者の症状改善におけるオーダーメイド弾性ストッキングの有効性と安全性が確認できれば、将来、保険診療への組み

込みに有用な情報となり得る。さらに、KTWS 以外の重症脈管奇形や下肢以外の部位への適用拡大が期待される。

E. 結論

難病プラットフォームとの連携による希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)の疾患ジストリ(RADDAR-J[1])及びKTWS に対するオーダーメイド弾性ストッキング 圧迫療法の多施設共同研究に参加し、患者リクルートや症例登録を行った。

F. 研究発表

論文発表

1. Müller-Hülsbeck S, Marques L, Maleux G, Osuga K, Pelage JP, Wohlgemuth WA, Andersen PE. CIRSE Standards of Practice on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arteriovenous Malformations. Cardiovasc Intervent Radiol.43:353-361, 2020
2. Lukies MW, Nakamura M, Osuga K. Arteriovenous malformation of the gallbladder. Diagn Interv Imaging. 101:121-2, 2020
3. 大須賀慶悟, 清家志円. 手・指・爪の腫瘍の診断と治療戦略. 脈管奇形のIVR治療. PEPARS. 149:71-6, 2019
4. 大須賀慶悟, 清家志円, 東原大樹, 小野祐介, 田中会秀, 富山憲幸. 患児・家族に寄り添う血管腫・脈管奇形の医療. 脈管奇形診療におけるIVR. PEPARS. 145:47-51, 2019

学会発表

1. Osuga K. Endovascular treatments for or venous malformations (VMs) and arteriovenous malformations (AVMs). Seminar for Interventional Radiology in Asia-Pacific (SIRAP 2019) Oct. 2019, Tokyo
2. 大須賀慶悟. 特別講演: 脈管奇形のIVR緩和治療としての役割. 第9回緩和IVR研究会(2019年12月東京)
3. 大須賀慶悟. シンポジウム: 脈管奇形に対する硬化療法の標準化に向けて. 動静脈奇形に対する塞栓術・硬化療法. 第16回日本血管腫血管奇形学会学術集会(2019年7月津)
4. 大須賀慶悟. 教育講演: HHT に関連する胸腹部疾患の画像診断. 第6回日本HHT研究会(2019年7月東京)
5. 大須賀慶悟. 教育講演: 脈管奇形の血管内治療. 第48回日本IVR学会総会(2019年5月福岡)
6. 大須賀慶悟. 技術教育セミナー: AVMの血管構築と塞栓物質の選択. 第48回日本IVR学会総会(2019年5月福岡)
7. 大須賀慶悟. 学術フォーラム: 血管腫・脈管奇形の新規治療の開発と保険適応への活動. ビーズ塞栓子と硬化剤による血管内治療. 第62回日本形成外科学会総会・学術集会(2019年5月札幌)

G. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

- | | |
|----------|----|
| 1 特許取得 | なし |
| 2 実用新案登録 | なし |
| 3 その他 | なし |

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管種・リンパ管種症および関連疾患についての調査研究」

令和元年度 研究報告書

診療報酬記録からみた原発性リンパ浮腫患者数推計

研究分担者 田中 純子

(広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学 教授)

研究協力者 大久 真幸

(広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学 助教)

研究要旨

リンパ浮腫患者、特に続発性のリンパ浮腫患者数を、健康保険組合に加入している本人および家族の全診療報酬記録(以下レセプト)のデータから推計することを試みた。全国健康保険組合 1,500 組合、対象数 3,000 万人のうち日本医療データセンター(JMDC)が保有する全国に出張所がある 52 の事業所に所属する本人、及び家族(0 歳-74 歳)の 3,461,391 人からなる診療報酬記録 77,773,042 件を対象とした。

上記対象レセプトから、標準病名にリンパ管拡張症、リンパ浮腫、下肢リンパ浮腫、上下肢リンパ浮腫、上肢リンパ浮腫、腸管リンパ管拡張症、遺伝性下腿浮腫を含むレセプトを抽出した。

リンパ浮腫関連レセプトを持つ患者を、原発性リンパ浮腫と続発性リンパ浮腫に分類するため、標準病名に特定のがんを含む患者を続発性リンパ浮腫として分類して集計を行った。リンパ浮腫患者のうち原発性リンパ浮腫患者の割合は全体で 31%(305/904 人)であり、高い年代の原発性リンパ浮腫の割合は低い年代の割合より低かった。また、男性の原発性リンパ浮腫の割合は 71%(96/135 人)であり、女性の原発性リンパ浮腫の割合 25%(209/849 人)より高かった。2014-2016 年における 0-64 歳のリンパ浮腫全体の推計患者数は男女全体で 32,490 人(95%CI:30,208-34,772 人)であった。うち、原発性リンパ浮腫推計患者数は男女全体で 9,410 人(95%CI:8,078-10,743)であった。

A 研究目的

リンパ浮腫患者、特に原発性のリンパ浮腫患者数を、健康保険組合に加入している本人および家族の全診療報酬記録（以下レセプト）のデータから推計することを試みた。

B 研究方法

1) 解析対象

健康保険組合は全国約 1,500 あり、その対象者数は約 3,000 万人である。そのうち、52 の健康保険組合に属する

本人および家族（0- 74 歳）の 2014- 2016 年の全診療報酬記録を解析対象とした。

対象数は 3,461,391 人からなる診療報酬記録 77,773,042 件である。2016 年現在における性・年齢階級別対象者数を図 1 に示す。

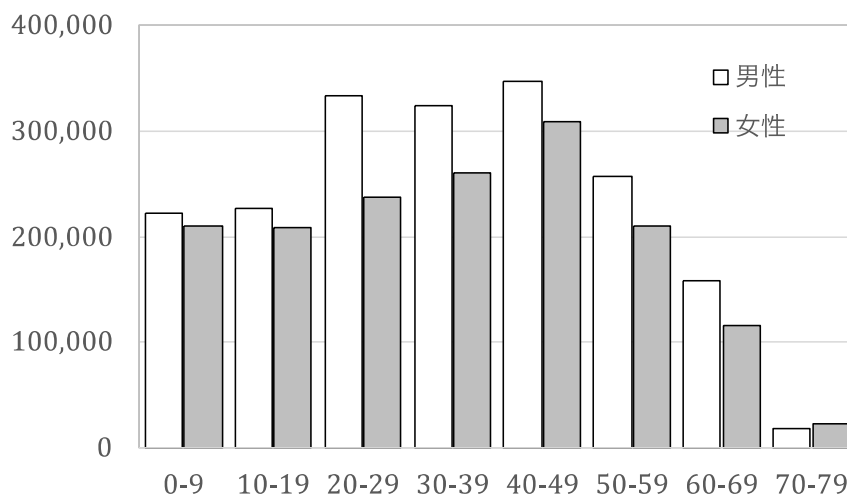


図 1 2016 年現在における性・年齢階級別対象者数

2) 解析方法

対象レセプトから標準病名に「リンパ管拡張症」、「リンパ浮腫」、「下肢シンパ浮腫」、「上下肢リンパ浮腫」、「上肢リンパ浮腫」、「腸管リンパ管拡張症」、「遺伝性下腿浮腫」を含むレセプトを抽出した。リンパ浮腫関連レセプトを持つ患者を、原発性リンパ浮腫患者と続発性

リンパ浮腫患者に分類するため、標準病名に特定のがん疾患を含む患者を続発性リンパ浮腫として分類した。続発性のリンパ浮腫とみなすための疾患一覧を表 1 に示す。検査目的のレセプトを除外するため、DPC・入院レセプトでがん疾患のもの、あるいは同じがん疾患病名が

2つ以上のレセプトで発生している疾患のみをがん疾患であると仮定した。
抽出したレセプトを個人識別ID・診療年月でソートし、性・年齢階級別・疾患別に集計して2014-2016年における3年

期間有病率を算出した。3年期間有病率と2015年国勢調査人口から2014-2016年における推定実患者数を算出した。
対象者のうち、65歳以上が少ないため、0-64歳を集計対象とした。

ICD10 中分類コード	ICD10 中分類名	1の癌を含んでいる患者を続発性とみなす
C00-C14	口唇，口腔及び咽頭の悪性新生物	0
C15-C26	消化器の悪性新生物	1
C30-C39	呼吸器及び胸腔内臓器の悪性新生物	1
C40-C41	骨及び関節軟骨の悪性新生物	1
C43-C44	皮膚の黒色腫及びその他の皮膚の悪性新生物	1
C45-C49	中皮及び軟部組織の悪性新生物	1
C50	乳房の悪性新生物	1
C51-C58	女性生殖器の悪性新生物	1
C60-C63	男性生殖器の悪性新生物	1
C64-C68	腎尿路の悪性新生物	1
C69-C72	眼，脳及びその他の中枢神経系の部位の悪性新生物	0
C73-C75	甲状腺及びその他の内分泌腺の悪性新生物	0
C76-C80	部位不明確，続発部位及び部位不明の悪性新生物	1
C81-C96	リンパ組織，造血組織及び関連組織の悪性新生物	1
C97	独立した(原発性)多部位の悪性新生物	1
D00-D09	上皮内新生物	0
D37-D48	性状不詳又は不明の新生物	1

表1 続発性リンパ浮腫とみなす癌疾患定義

C 結果

対象数は3,461,391人からなる診療報酬記録77,773,042件からリンパ浮腫関連のレセプトを抽出した。3,461,391人のうちリンパ浮腫関連疾患を持つ患者は1,064人であった。この1,064人の

うち65歳以上の80人を除外した984人(0-64歳)を続発性とみなす癌疾患定義により分類し、原発性リンパ浮腫患者数は305人、続発性リンパ浮腫患者数は679人であった。(図2)

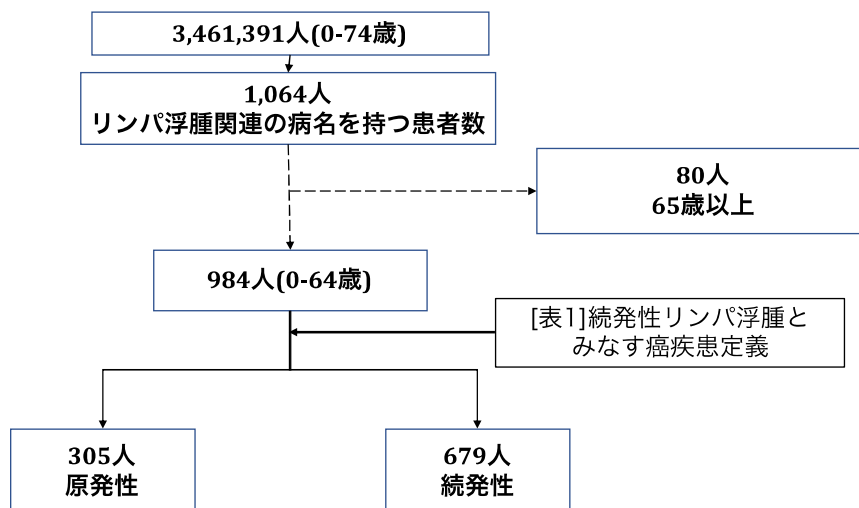


図2 原発性・続発性リンパ浮腫患者数集計のフローチャート

リンパ浮腫関連疾患患者984人(図3)及びリンパ浮腫患者のうちの原発性リンパ浮腫患者305人(図4)、続発性リンパ浮腫

患者679人(図5)の性・年齢階級別患者数を示す。

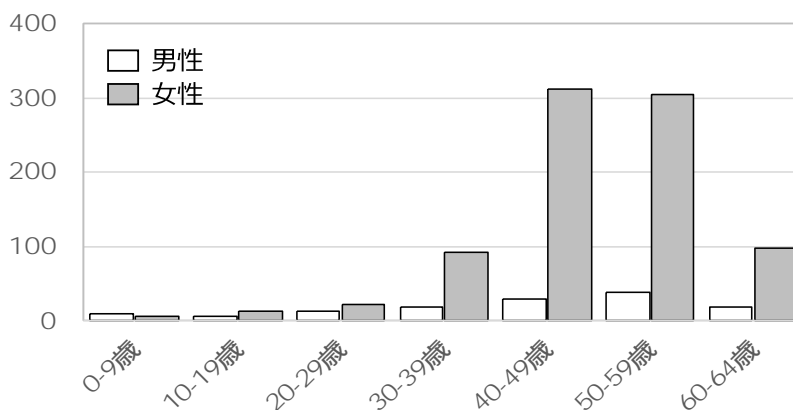


図3 性・年齢階級別 リンパ浮腫患者数

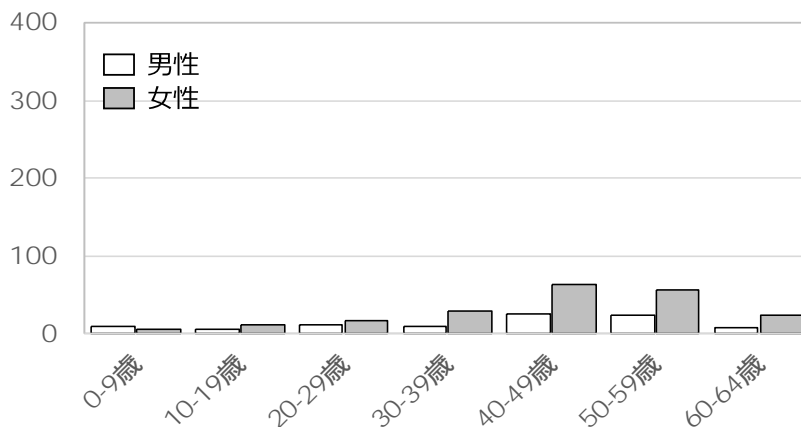


図4 性・年齢階級別 原発性リンパ浮腫患者数

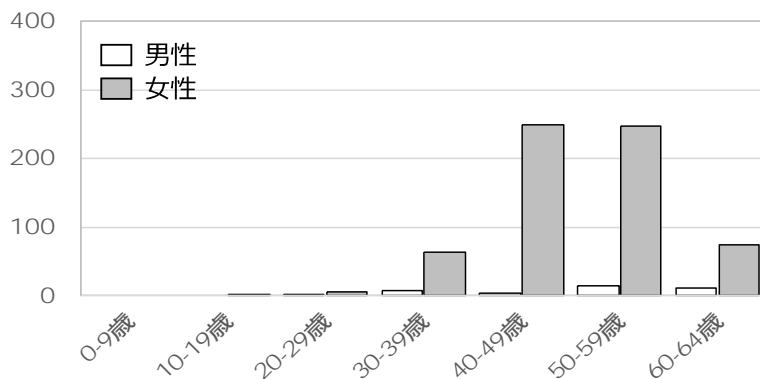


図5 性・年齢階級別 続発性リンパ浮腫患者数

表2 リンパ浮腫患者数のうち原発性リンパ浮腫患者数の割合

	Total			男性			女性		
	リンパ浮腫患者数	うち原発性	原発性 %	リンパ浮腫患者数	うち原発性	原発性 %	リンパ浮腫患者数	うち原発性	原発性 %
0-9 歳	15	15	100%	9	9	100%	6	6	100%
10-19 歳	20	19	95%	7	7	100%	13	12	92%
20-29 歳	36	29	81%	13	12	92%	23	17	74%
30-39 歳	111	40	36%	18	10	56%	93	30	32%
40-49 歳	342	89	26%	30	26	87%	312	63	20%
50-59 歳	343	81	24%	39	24	62%	304	57	19%
60-64 歳	117	32	27%	19	8	42%	98	24	24%
0-64 歳	984	305	31%	135	96	71%	849	209	25%

リンパ浮腫患者数のうち原発性リンパ浮腫患者数の割合を表 2 に示す。リンパ浮腫患者数のうち原発性リンパ浮腫患者数の割合は全体で 31%(305/904)であり、0-9 歳で 100%、10-19 歳では 95%、20-29 歳では 81%、30-39 歳では 36%、40-49 歳では 26%、50-59 歳では 24%、60-64 歳では 31%であり、高い年代の原発性リンパ浮腫の割合は低い年代の割合より低かった。また、男性の原発性リンパ浮腫の割合は 71%(96/135)であり、

女性の原発性リンパ浮腫の割合 25%(209/849)より高かった。

リンパ浮腫及び、原発性リンパ浮腫の 2014-2016 年における 3 年期間有病率を図 6,7、表 3,4 に示す。0-64 歳におけるリンパ浮腫の 3 年期間有病率(10 万人対)は男女全体で 29.2(95%CI:27.4-31.1)であった。同じく 0-64 歳における原発性リンパ浮腫の 3 年期間有病率(10 万人対)は男女全体で 9.1(95%CI:8.0-10.1)であった。

2014-2016年の3年期間有病率に2015年人口を乗じて算出した2014-2016年における推計患者数を図8,9、表5,6に示す。0-64歳におけるリンパ浮腫の推計患者数は男女全体で32,490人(95%CI:30,208-34,772人)であった。うち、原発性リンパ浮腫推計患者数は男女全体で9,410人(95%CI:8,078-10,743)であった。

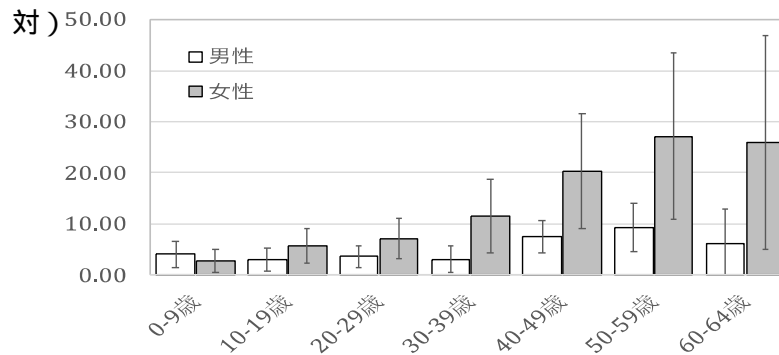
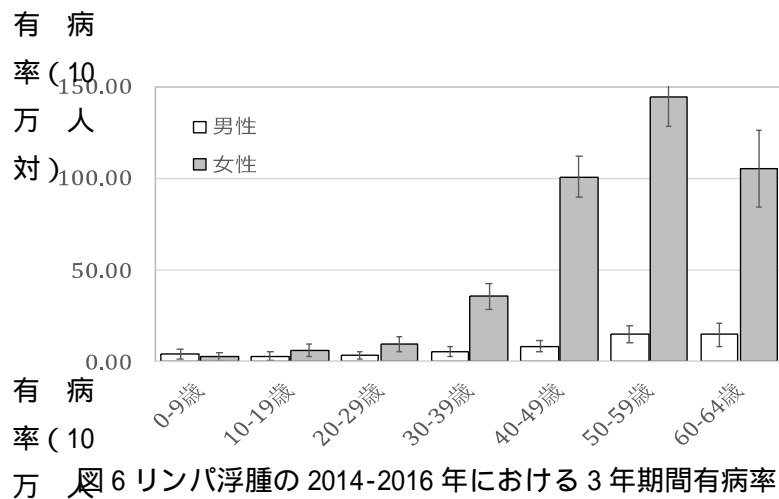


図7 原発性リンパ浮腫の2014-2016年における3年期間有病率

表3 リンパ浮腫の2014-2016年における3年期間有病率(10万人対)

	男女 (95%CI)	男性 (95%CI)	女性 (95%CI)
0-9歳	3.5 (1.7-5.2)	4.1 (1.4-6.7)	2.9 (0.6-5.2)
10-19歳	4.6 (2.6-6.6)	3.1 (0.8-5.4)	6.2 (2.8-9.6)
20-29歳	6.3 (4.2-8.4)	3.9 (1.8-6.0)	9.7 (5.7-13.6)
30-39歳	19.0 (15.5-22.6)	5.6 (3.0-8.1)	35.8 (28.6-43.1)
40-49歳	52.1 (46.6-57.6)	8.6 (5.5-11.7)	100.9 (89.7-112.1)
50-59歳	73.4 (65.6-81.1)	15.1 (10.4-19.9)	144.9 (128.6-161.2)
60-64歳	53.0 (43.4-62.6)	14.8 (8.2-21.5)	105.6 (84.7-126.5)
0-64歳	29.2 (27.4-31.1)	7.3 (6.1-8.6)	55.6 (51.8-59.3)

表4 原発性リンパ浮腫の2014-2016年における3年期間有病率(10万人対)

	男女 95%CI	男性 95%CI	女性 95%CI
0-9 歳	3.5 (1.7-5.2)	4.1 (1.4-6.7)	2.9 (0.6-5.2)
10-19 歳	4.4 (2.4-6.3)	3.1 (0.8-5.4)	5.8 (2.5-9.0)
20-29 歳	5.1 (3.2-6.9)	3.6 (1.6-5.6)	7.1 (3.7-10.5)
30-39 歳	6.9 (4.7-9.0)	3.1 (1.2-5.0)	11.6 (7.4-15.7)
40-49 歳	13.6 (10.7-16.4)	7.5 (4.6-10.4)	20.4 (15.3-25.4)
50-59 歳	17.3 (13.6-21.1)	9.3 (5.6-13.0)	27.2 (20.1-34.2)
60-64 歳	14.5 (9.5-19.5)	6.2 (1.9-10.6)	25.9 (15.5-36.2)
0-64 歳	9.1 (8.0-10.1)	5.2 (4.2-6.3)	13.7 (11.8-15.5)

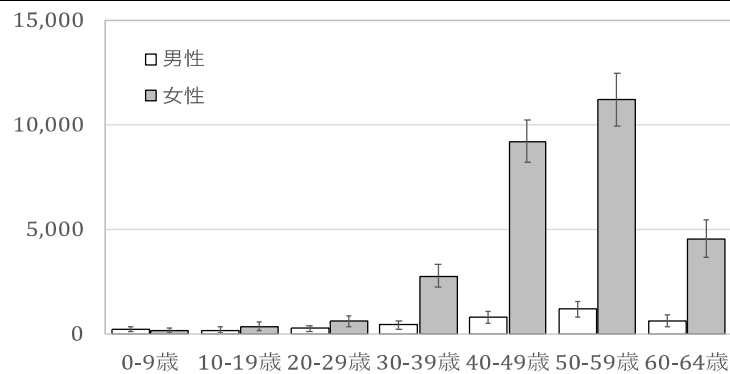


図 8 リンパ浮腫の 2014-2016 年における推計患者数

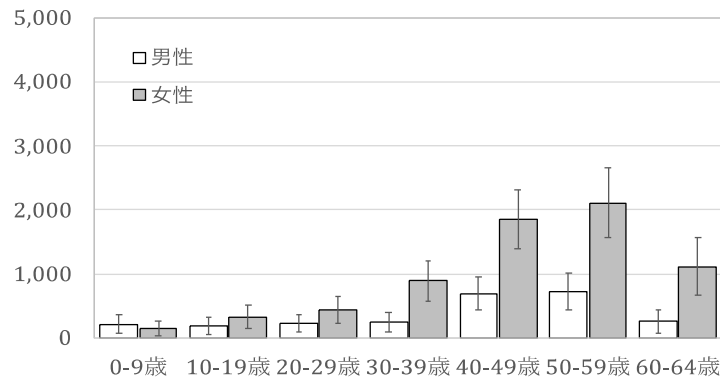


図 9 原発性リンパ浮腫の 2014-2016 年における推計患者数

表5 リンパ浮腫の2014-2016年における推計患者数

	男女 95%CI	男性 95%CI	女性 95%CI
0-9歳	358 (103-613)	214 (74-354)	144 (29-259)
10-19歳	536 (208-863)	184 (48-319)	352 (161-544)
20-29歳	832 (459-1,206)	245 (112-379)	587 (347-827)
30-39歳	3,204 (2,439-3,968)	438 (236-641)	2,765 (2,204-3,327)
40-49歳	10,008 (8,700-11,316)	801 (514-1,087)	9,207 (8,186-10,229)
50-59歳	12,391 (10,765-14,018)	1,165 (800-1,531)	11,226 (9,965-12,487)
60-64歳	5,161 (3,984-6,337)	616 (339-893)	4,545 (3,645-5,444)
0-64歳	32,490 (30,208-34,772)	3,664 (3,087-4,240)	28,827 (27,121-30,532)

表6 原発性リンパ浮腫の2014-2016年における推計患者数

	男女 95%CI	男性 95%CI	女性 95%CI
0-9歳	358 (103-613)	214 (74-354)	144 (29-259)
10-19歳	509 (189-829)	184 (48-319)	325 (141-509)
20-29歳	660 (326-995)	227 (98-355)	434 (228-640)
30-39歳	1,136 (665-1,606)	244 (93-395)	892 (573-1,211)
40-49歳	2,553 (1,827-3,279)	694 (427-961)	1,859 (1,400-2,318)
50-59歳	2,822 (1,989-3,655)	717 (430-1,004)	2,105 (1,559-2,651)
60-64歳	1,372 (747-1,997)	259 (80-439)	1,113 (668-1,558)
0-64歳	9,410 (8,078-10,743)	2,538 (2,052-3,024)	6,872 (6,025-7,718)

D 結論

リンパ浮腫患者、特に原発性のリンパ浮腫患者数を、健康保険組合に加入している本人および家族の全診療報酬記録(以下レセプト)のデータ(3,461,391人からなる診療報酬記録77,773,042件)から算出した。

リンパ浮腫患者のうち原発性リンパ浮腫患者の割合は全体で31%(305/904人)であり、高い年代の原発性リンパ浮腫の割合は低い年代の割合より低かった。また、男性の原発性リンパ浮腫の割合は71%(96/135人)であり、女性の原発性リンパ浮腫の割合25%(209/849人)より高かった。

2014-2016年における0-64歳のリンパ浮腫全体の推計患者数は男女全体で32,490人(95%CI:30,208-34,772人)であった。うち、原発性リンパ浮腫推計患者数は男女全体で9,410人(95%CI:8,078-10,743)であった。

E 研究発表
該当なし

F 健康危険情報
該当なし

G 知的財産権の出現・登録状況
該当なし

分担研究報告書

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

分担課題

Lymphatic malformations の診断基準作成、および
希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患レジストリに関する研究

研究分担者氏名 小関道夫 岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学 講師

研究要旨

脈管異常の国際分類である International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 分類において、いわゆるリンパ管腫（リンパ管奇形）、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症は Lymphatic malformations (LMs) に分類されているが、これらの臨床症状はオーバーラップしており、鑑別が困難な場合が多い。これらの疾患を理解し、正確に鑑別することは的確な治療方針の決定に結び付く。我々はこれらの疾患の特徴をまとめ、診断基準および重症度分類を作成することが目的である。また研究班で取り扱う「希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患」について、難病プラットフォーム事業の元で、疾患レジストリを作成した。

LM の鑑別診断法については、これまでの全国調査の症例より各疾患を様々な検査法で鑑別し、来年度に診断基準案を作成するため、その特徴を抽出し、報告した。また疾患レジストリについては、本研究班が取り扱う疾患は、未だ疾患の疫学等が不明であるものも多いため、永続的なデータベースとして重要だと考え、疾患レジストリと紐づいた「難治性リンパ管疾患レジストリ」を構築した。Generalized lymphatic anomaly、Kaposiform lymphangiomatosis の違いについて、症例の特徴およびバイオマーカーについても解析し、その病態の違いとの関連性について報告した。これらの結果は診断基準作成の際に、重要な参考所見となるだろう。

脈管異常は多数の疾患が該当するため、ISSVA 分類を参考に登録疾患の分類を行い、対象疾患を決定した。その後、永続的に調査を行い、役立てるために調査項目を検討し、調査項目を作成した。EDC 構築し、2019 年度に開始となった。今後は本レジストリを利用し、関連疾患の情報を収集する。そこから新たな疾患情報や、診断、治療法の研究、また遺伝子解析、臨床研究、治験などにも応用することが可能である。

A . 研究目的

International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 分類において、リンパ管腫症は Lymphatic malformations (LMs) に分類されている。最近、リンパ管腫症と診断されていた症例の中でも、血胸、凝固異常を起こし、組織に紡錘型細胞の集簇を伴う予後不良な疾患群があることが判明し、Kaposiform lymphangiomatosis (KLA) として分類されている。Generalized lymphatic anomaly (GLA) との鑑別が問題となり、この点について注目した。症例の画像検査、病理学的特徴を参考に、各疾患群に分類した後に、バイオマーカーについても検討する。こうして、疾患の特徴と病態を理解し、正確に鑑別することは的確な治療に結び付けることが出来る。我々はこれらの疾患の特徴をまとめ、診断基準作成することが目的であ

る。

さらに本研究班で取り扱う「希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患」については、患者数などの疫学情報や臨床的特徴、予後など長期的な疾患登録システムが無いのが現状である。我々は、こうした疾患の対し、永続的なデータベースが今後必要であると考え、「難病プラットフォーム」事業の中で、新たな疾患レジストリを作成することとした。

B . 研究方法

1 . LMs の調査研究

(a) 全国調査の解析

平成 24、25 年度に行った全国調査以後に情報収集したもののうち、特に鑑別が困難である GLA、KLA について、以下の情報を解析する。

1) 基礎情報：生年月、性別、発症時年齢、既往歴、家族歴、2) 発症時の症状：骨、胸

部（肺、縦隔）、腹部（肝臓、脾臓など）、皮膚、神経、血液、その他、3）経過中に出現した症状、4）診断に使用した画像検査、病理検査、5）予後についてピックアップして解析する。

(b) 各疾患の鑑別点の検討

GLA、KLAの臨床症状や特徴的所見を比較し、どの疾患により頻度が高いかをFisher's exact testを用いて解析する。また骨病変の数などはthe unpaired t testで解析する。

(c) バイオマーカー検索

各疾患の治療前の血漿を凍結保存する。血管新生、リンパ管新生に関わるサイトカイン(ANG1, ANG2, Granulocyte-colony stimulating factor, HB-EGF, HGF, Interleukin-8, Leptin, VEGFA, VEGFC, VEGFD, Angiostatin, sAXL, sc-KIT/sSCFR, eE-Selectin, sHER2, sHER3, sHGFR/sc-MET, Tenascin C, Thrombospondin-2, sTIE2, sVEGFR1, sVEGFR2, sVEGFR3, Platelet-derived growth factor-AB/BB, mTOR)を網羅的に測定し、正常コントロール群、GLA群、KLAの群での違いをWilcoxon's rank sum testを用いて解析した。またバイオマーカー候補となったサイトカインのReceiver operating characteristic (ROC)、area under the curve (AUC)を用いて高い感度、特異度となるカットオフ値を算出した。

2. 「希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患」レジストリ作成

本研究班が取り扱っている、希少難治性脈管異常（脈管系腫瘍・脈管奇形）疾患について、前向き、永続的なレジストリシステムを構築する。ISSVA分類のうち、対象疾患となるものを選定した。また難病プラットフォームに必要な標準項目以外に、臨床像などを調査する項目を検討した。

(倫理面への配慮)

全国調査は複数の医療機関に依頼し、診療情報を調査・集計し、解析して患者数、実際の治療、予後、社会生活レベル等を明らかにし、現在の考え得る最善の治療指針を作成し、また医療全体における当疾患の位置づけを行うことを目的としており、厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」の適応範囲に合致する。集計されるデータは、「連結可能匿名化された情報」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものであると考えられる。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」に準拠しており、プライバシーの保護、不利益・危険性の排除については特に厳守した研究計画を作成する。現計画では倫理問題に抵触する研究は含まれないと考

えられるが、研究計画は研究に協力する各施設における倫理審査委員会へ必ず提出し、厳正な審理の後に承認を受けた上で実行に移す。また施行後も岐阜大学倫理審査委員会により、定期的な監査・モニタリングがおこなわれる。

本疫学研究は岐阜大学大学院医学系研究科医学研究等倫理審査委員会にて「難治性血管・リンパ管疾患患者のレジストリシステム構築に関する研究」、「難治性血管・リンパ管疾患患者の臨床学的特徴に関する後方視的研究」として承認済みである。バイオマーカー研究については、「難治性血管・リンパ管疾患患者の疾患特異的マーカー検索およびシロリムス薬理作用に関する研究」として承認済みである。

C. 研究結果

1. LMsの調査研究

(a) GLA、KLAの臨床像の解析

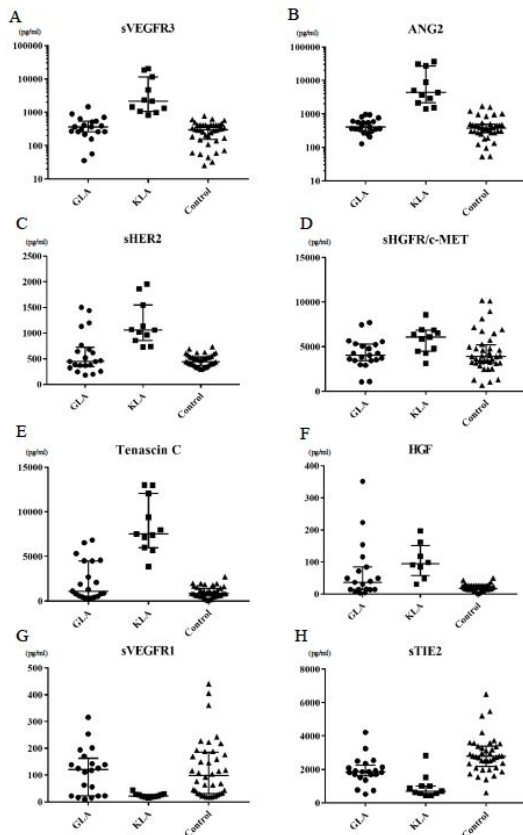
GLA42例、KLA12例に対して基礎情報、臨床症状、予後を解析し、統計学的に両者に違いがあるかどうか検証した。GLAは男13例、女29例に対し、KLAは男9例、女3例と有意に男性が多かった($p=0.0089$)。その他、発症時年齢(GLAの平均は11.6歳、KLA6.2歳)、1歳未満の症例の割合(GLA34.3%、KLA22.2%)、発症から診断までの期間(GLA 9.7 ± 23.4 か月、 0.4 ± 1.0 か月)と有意差はなかった。また家族歴、既往歴は特記すべきことは無かった。

骨病変はGLAの40.5%、KLAの50%に認められたが、その特徴に差はなく、骨髄にびまん性に多発する骨溶解病変を認め、骨折は稀であった(GLA 2.4%、KLA 0%)。胸部(肺、縦隔)病変については、GLAの85.7%、KLAの100%に認めた。KLAは縦郭病変がGLAよりも有意に多かった(GLA 28.6%、KLA 75%、 $p=0.0063$)。さらに血性の心嚢水、胸水はKLAに有意に多かった(GLA 14.3%、KLA 66.7%、 $p<0.001$)。腹部(肝臓、脾臓など)については、GLAの76.2%、KLAの50%に認めた。多くは脾臓病変であったが、KLAで腹水を認めた症例は無かった。

臨床検査については、特に凝固異常を認めることや多かったが、KLAは100%に認めたのに対して、GLAは59.5%と有意にKLAに多かった($p=0.004$)。FDP、D-dimerの上昇以外に、重篤な血小板減少(5万/uI以下)の症例はKLAに有意に多かった(GLA 11.9%、KLA 66.7%、 $p<0.001$)。予後はKLAが有意に悪かった($p=0.0268$)。

(b) バイオマーカー検索

GLA21例、KLAの11例の治療前の血漿中サイトカインを測定したところ、KLAのVEGFR3、ANG2、HGF、soluble HER2、tenascin C、soluble HGFRがGLAにより有意に高かった。VEGFR3、ANG2は特に10倍以上の差を認めた。反対に、soluble VEGFR1と



soluble TIE2はKLAが有意に低かった。(図1)それぞれのバイオマーカーについて、カットオフ値を算出した。

2. 「希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患」レジストリ作成

本研究班で取り扱っている、多数の脈管異常疾患の中で、調査を行う対象疾患をISSVA分類から選定した。また永続的に基礎情報、臨床症状など調査する項目を作成した。

対象疾患は、以下の通りである。

脈管系腫瘍 (Vascular tumor)

・ 良性脈管性腫瘍 (Benign vascular tumor)

乳児血管腫 (Infantile hemangioma: IH) PHACE association/syndrome、LUMBAR (SACRAL, PELVIS) association / syndrome、先天性血管腫 (Congenital hemangioma) Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH)、Non-involuting congenital hemangioma (NICH) Partially involuting congenital hemangioma (PICH)、房状血管腫 (Tufted angioma: TA) with Kasabach-Merritt phenomenon (TA with KMP) without Kasabach-Merritt phenomenon (TA without KMP)

・ 局所侵襲性・境界型脈管性腫瘍 (Locally

aggressive or borderline vascular tumors)、カポジ型血管内皮細胞腫 (Kaposiform hemangioendothelioma: KHE) with Kasabach-Merritt phenomenon (KHE with KMP) without Kasabach-Merritt phenomenon (KHE without KMP)、網状血管内皮細胞腫 (Retiform hemangioendothelioma)、Papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA)、Pseudomyogenic hemangioendothelioma
 ・ 肝血管腫
 乳児血管腫 (Infantile hemangioma)
 先天性血管腫 (Congenital hemangioma)

脈管奇形 (Vascular malformation)

1) 毛細血管奇形 (Capillary malformations (CM)) スタージ・ウェバー症候群 (CM with CNS and/or ocular anomalies, Sturge-Weber syndrome) Diffuse CM with overgrowth (DCMO) CM of MIC-CAP (microcephaly-capillary malformation)、CM of MCAP (megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria)、CM of CM-AVM、先天性血管拡張性大理石様皮斑 (Cutis marmorata telangiectatica congenita) (CMTC)、CMのみ

2) リンパ管奇形 (Lymphatic malformations (LM)) 難治性嚢胞性リンパ管奇形、リンパ管腫症、Generalized lymphatic anomaly (GLA)、Kaposiform lymphangiomatosis (KLA)、ゴーハム病 (Gorham-Stout disease: GSD)、リンパ管拡張症 (Channel type LM、Central conducting lymphatic anomaly)、腸管リンパ管拡張症 (Primary intestinal lymphangiectasia: PIL) 肺リンパ管拡張症 (Pulmonary lymphangiectasia)、“Acquired” progressive lymphatic anomaly (so called acquired progressive “lymphangioma”)、原発性リンパ浮腫 (Primary lymphedema)

3) 静脈奇形 (Venous malformations (VM))

難治性静脈奇形 (Venous malformations (VM))、Familial VM cutaneo-mucosal (VMCM)、青色ゴムまり様母斑症候群 (Blue rubber bleb nevus (Bean) syndrome VM) Familial intraosseous vascular malformation (VMOS)

4) 難治性動静脈奇形 Arteriovenous malformations (AVM)

5) 難治性混合型脈管奇形 (Combined vascular malformations)

6) その他

他の異常に伴う脈管奇形 (Vascular malformations associated with other anomalies)

クリッペル・トレノネー・ウェバー症候群、Klippel-Trenaunay syndrome、Parkes Weber syndrome、Servelle-Martorell syndrome、Limb CM + congenital non-progressive limb overgrowth、マフッチ症候群 (Maffucci syndrome)、Macrocephaly -CM (M-CM / MCAP)、Microcephaly -CM (MICCAP)、クロブス症候群 (CLOVES syndrome)、プロテウス症候群 (Proteus syndrome)、Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome、CLAPO syndrome、分類不能型脈管異常 (Provisionally unclassified vascular anomalies)、筋肉内血管腫 (Intramuscular hemangioma)、Multifocal lymphoendotheliomatosis with thrombocytopenia / cutaneovisceral angiomatosis with thrombocytopenia (MLT/CAT)、PTEN (type) hamartoma of soft tissue / "angiomatosis" of soft tissue (PHOST)、Fibro adipose vascular anomaly (FAVA)

EDC については、EP テクノ株式会社に依頼し作成し、2019 年に完成した。また京都大学中央倫理審査を終え、2019 年に研究開始となった。

D . 考察

LMS はオーバーラップした多彩な症状を示すため、これまでは診断が困難であった。しかし、近年、臨床症状の特徴や、遺伝学的背景などが解明され、様々な特徴が明らかとなってきた。特に、KLA は予後不良であることがわかっており、早期に診断し、適切な治療を行う必要がある。しかし、GLA との区別が困難なことが多い。我々は臨床的特徴以外に、バイオマーカーを調べることによって両者の違いをより明確にする研究を行った。また今後はさらに症例数を増やして検証したい。

また本研究班で取り扱う、疾患は非常に多く、多彩である。こうした背景のもと、ISSVA 分類を参考に、疾患を明確に分類化し、持続的な症例情報をまとめられる、新たな疾患レジストリを作成した。これらは開始したばかりであるが、このような取り組みは国内でも類がなく、世界的にもこのような幅広い疾患レジストリは未だ構築されていない。非常に価値があるものであり、今後このレジストリを利用し、さらに疾患毎の詳細な情報を集めるレジストリも作成する。また、こうした情報を診断基準、重症度分類作成だけでなく、臨床研究、遺伝学的解析にも応用できるような幅広い利用を考えている。

E . 結論

LMS の調査によって、新しい臨床学的差異、およびバイオマーカーが見いだせた。今後、診断基準作成に活かせるだろう。また新たなレジストリシステムの構築することができた。来年度以降にさらに情報収集することが出来るため、より質の高いエビデンスを得られることが予想される。これらは今後の一般診療に還元できるものと思われる。

F . 研究発表

1 . 論文発表

1. Nozawa A, Ozeki M, Hori T, Kato H, Ohe N, Fukao T: Fatal progression of Gorham- Stout disease with skull base osteomyelitis and lateral medullary syndrome. Internal Med. Feb 25. (2019)
2. Ozeki M, Hashimoto H, Asada R, Saito A, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: a study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). Regen Ther. 10; 84-91. (2019)
3. Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.: Indication of tracheostomy for head and neck lymphatic malformation in children - analysis of nationwide survey in Japan. Surg Today. Feb 18. (2019)
4. Ozeki M, Fukao T: Generalized lymphatic anomaly and Gorham- Stout disease: overview and recent insights. Advance Wound Care. 7 Jan (2019)
5. Ozeki M., Nozawa A., Yasue S., Endo S., Asada R., Hashimoto H., Fukao T.: The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. Orphanet J Rare Dis. 14(1), 141 (2019).
6. Nozawa A., Ozeki M., Matsuoka M., Nakama M., Yasue S., Endo S., Kawamoto N., Ohnishi H., Fukao T.: Perampanel Inhibits Neuroblastoma Cell

- Proliferation Through Down-regulation of AKT and ERK Pathways. *Anticancer Res.* 39(7), 3595-3599 (2019).
7. Nozawa A., Ozeki M., Hori T., Kato H., Ohe N., Fukao T.: Fatal Progression of Gorham-Stout Disease with Skull Base Osteomyelitis and Lateral Medullary Syndrome. *Intern Med.* 58(13), 1929-1933 (2019).
 8. Ozeki M., Nozawa A., Kawamoto N., Fujino A., Hirakawa S., Fukao T.: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer.* 66(9), e27878 (2019).
 9. Ozeki M., Aoki Y., Nozawa A., Yasue S., Endo S., Hori Y., Matsuoka K., Niihori T., Funayama R., Shirota M., Nakayama K., Fukao T.: Detection of NRAS mutation in cell-free DNA biological fluids from patients with kaposiform lymphangiomatosis. *Orphanet J Rare Dis.* 14(1), 215 (2019).
 10. Nozawa A., Ozeki M., Yasue S., Endo S., Ohe N., Miyazaki T., Fukao T.: Proinflammatory Cytokine Secretion in a Patient With Recurrent Neuroblastoma Related to the Onset of Malignancy-associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2019).
 11. Nozawa A., Ozeki M., Yasue S., Endo S., Kawamoto N., Ohnishi H., Fumino S., Furukawa T., Tajiri T., Maekawa T., Fujino A., Souzaki R., Fukao T.: Immunologic Effects of Sirolimus in Patients With Vascular Anomalies. *J Pediatr Hematol Oncol.* (2019).
 12. Yokoyama M., Ozeki M., Nozawa A., Usui N., Fukao T.: Low-dose sirolimus for a patient with blue rubber bleb nevus syndrome. *Pediatr Int.* Jan;62(1):112-113. (2020).
 13. Tanahashi Y, Ozeki M, Kawada H, Goshima S, Fukao T, Matsuo M. Direct-Puncture Lymphatic Embolization in the Prone Position for Chylothorax Caused by Lymphatic Anomaly. *J Vasc Interv Radiol.* Mar 26. (2020).
 14. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol.* Apr;38(4):287-342. (2020).
 15. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Pediatr Int.* Mar;62(3):257-304. (2020).
 16. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *J Dermatol.* Mar 22. (2020).
 17. Hori Y, Ozeki M, Hirose K, Matsuoka K, Matsui T, Kohara M, Tahara S, Toyosawa S, Fukao T, Morii E. Analysis of mTOR pathway expression in lymphatic malformation and related diseases.

- Pathol Int. Feb 18. (2020).
18. Ozeki M, Fukao T. Reply to: Comment on: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. *Pediatr Blood Cancer*. Apr;67(4):e28156. (2020).
 19. Goto K, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Fukao T. A retrospective study of 2 and 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. *Pediatr Int*. in press. (2020).
2. 学会発表
1. 小関 道夫: 小児 リンパ管腫症およびゴーラム病の臨床、病理、画像診断 リンパ管腫症・ゴーラム病の疾患概念・治療法. 日本画像医学会学術集会(第38回) (2019年3月8-9日 東京)
 2. 小関 道夫: リンパ管疾患に対する薬物療法について. 日本リンパ浮腫学会教育セミナー(第2回) (2019年4月14日 東京)
 3. 小関 道夫: mTOR阻害薬による難治性リンパ管奇形の治療. 日本形成外科学会総会(第62回) (2019年5月17日 札幌市)
 4. 小関 道夫: 乳児血管腫に対する最新治療 ヘマンジオルの治療適応と注意点について. 愛知県皮膚科医会総会(第61回) (2019年5月18日 名古屋市)
 5. 馬場 直子, 坂下 祐子, 可児 毅, 小関 道夫, 佐々木 了: 乳児血管腫に対するヘマンジオルシロップ小児用0.375%特定使用成績調査(中間報告)から見てきたこと. 日本皮膚科学会総会(第118回) (2019年6月6-9日 名古屋市)
 6. 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法. 日本皮膚科学会総会(第118回) (2019年6月7日 名古屋市)
 7. 小関 道夫: 四肢に発生する血管腫・脈管奇形について. 骨軟部腫瘍治療法検討会(第41回) (2019年6月8日 名古屋市)
 8. 小関 道夫: 難治性胸水を伴ったリンパ管腫症に対する治療の経験. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回) (2019年7月13日 津市)
 9. 小関 道夫: 難治性脈管腫瘍・脈管奇形に対する最新の薬物療法. 日本周産期・新生児医学会学術集会(第55回) (2019年7月14日 長野市)
 10. 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法 医師主導治験を通じて. 日本臨床薬理学会学術総会(第40回) (2019年12月5日 東京)
 11. 小関 道夫, 野澤 明史, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 深尾 敏幸: 乳児血管腫患者家族のQOL調査の妥当性検討および前方視的解析. 日本小児科学会学術集会(第122回) (2019年4月19-21日 金沢市)
 12. 小関 道夫, 野澤 明史, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 青木 洋子, 深尾 敏幸: Kaposiform lymphangiomatosisにおけるNRAS遺伝子変異解析. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回) (2019年7月13日 津市)
 13. 篠田 優, 野澤 明史, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 小関 道夫, 深尾 敏幸: カサバツハメリット現象を伴わないカポジ型血管内皮腫に対するシロリムス療法. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回) (2019年7月13日 津市)
 14. 遠渡 沙緒理, 野澤 明史, 安江 志保, 浅田 隆太, 橋本 大哉, 小関 道夫, 深尾 敏幸: Common lymphatic malformationに対するシロリムス療法. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回) (2019年7月13日 津市)
- 野澤 明史, 小関 道夫, 井川 博敬, 篠田 優, 安江 志保, 遠渡 沙緒理, 川本 典生, 大西 秀典, 前川 貴伸, 文野 誠久, 古川 泰三, 宗崎 良太, 深尾 敏幸: 脈管異常におけるシロリムス療法後の免疫能の検討. 日本血管腫血管奇形学術集会(第16回) (2019年7月13日 津市)
- Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, Fumino S, Furukawa T, Souzaki R, Tajiri T, Fukao T: Sirolimus treatment for intractable vascular anomalies: an interim analysis of an open-label, single-arm, multicenter, prospective study. 日本小児血液がん学会学術集会(第61回) (2019年11月14-16日 広島市)
- 小関 道夫: 血管腫・リンパ管腫に対する最新治療. 岐阜県小児科医会(第1回) (2019年6月2日 岐阜市 演者)
- 小関 道夫: 難治性脈管異常に対するシロリムス療法について. 日本薬学会東海支部特別講演会 (2019年7月3日 岐阜市 演者)
- 小関 道夫: リンパ管奇形・リンパ管腫症の診断と治療. 血管腫血管奇形講習会(第11回) (2019年7月13日 津市)
- 小関 道夫: 乳児血管腫に対する最新治療～ヘマンジオルの治療適応と注意点について～. 愛媛小児科皮膚科フォーラム (2019年9月25日 愛媛市)
- 小関 道夫: 希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患レジストリについて. 市民公開講座(厚生労働省血管腫・血管奇形研究班) (2019年10月6日 東京)
- Ozeki M: Neonatal dysphonia caused by subglottic infantile hemangioma. IH Sharing Days (9/28/2019 Toulouse, France)
- Ozeki M: How can we prevent the risk of hypoglycemia? The Japanese experience. IH Sharing Days (9/28/2019 Toulouse, France Toulouse, France)

G . 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得
なし

2 実用新案登録
なし

3 その他

労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（分担）研究報告書

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

研究分担者 森本 哲 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科 教授

研究要旨：研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。乳児血管腫の乳児血管腫に対するプロプラノロール療法においては、重篤な低血糖が生じる可能性の認識と啓発が必要である。

A．研究目的

長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう難治性の病態が含まれる、血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とし、関連各学会、患者団体の意見を統合して提言し、広く医学会・社会の認知を得ることを目的とする。その中で特に、乳児血管腫の治療法について、および、小児から成人への移行期医療について検討する。

B．研究方法

研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。乳児血管腫に対するプロプラノロール療法の乳児血管腫に対するプロプラノロール療法の有効性と安全性、使用上の注意点について啓発した。プロプラノロールの有害事象である、重篤な低血糖について検討した。

（倫理面への配慮）

集計されたデータは、「連結可能匿名化された情報」「人体から採取された試料等を用いない」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものであった。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に準拠しており、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C．研究結果

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法における重篤な低血糖の発現頻度は、本邦では約0.5%と推定され、欧米からの報告と同程度であった。61%に痙攣や意識障害を伴っていた。導入期に発現したのは17%のみで、62%が投与開始後6か月以降に、76%が月齢10か月以上の児に発現していた。76%に空腹時内服、食事摂取少量、食事間隔延長などの食事要因を認めた。低血糖性痙攣のほとんどは10時間以上絶食を経た早朝（朝食前）に生じていた。活気がない、眠そうにしているなどの低血糖の初期症状に気づかず、痙攣に至った例もあった。

D．考察

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法は、同製剤は高い有効性を示すが、プロプラノロールは劇薬指定されている。循環器系（徐脈、低血圧）や呼吸器系（気管支攣縮）の有害事象は公知であるが、低血糖の認識は低い。重篤な低血糖は、神経学的後遺症につながる可能性があり、最も注意が必要な有害事象である。重篤な低血糖が発現する要因として、空腹時や栄養摂取不良時・体調不良時の内服、乳児期後期からの夕食から朝食までの絶食時間の延長、低血糖に対する認識の不足があることを明らかになった。低血糖をきたす薬剤であることを啓発し、空腹時の内服や過量内服を避けるのはもちろんのこと、少しでも体調不良であるときは内服させないこと、離乳食が進んでいる児においては夕食を早めに摂って薬を内服させたのち朝までにもう一度補食するなどの対策をとること、活気がない・眠そうにしているなどは重篤な低血糖にお初期症状であること、などを注意喚起する必要がある。

E．結論

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法においては、重篤な低血糖に特に注意が必要である。

F．健康危険情報

乳児血管腫に対するプロプラノロール療法において従来の報告と同程度の約0.5%の頻度で重篤な低血糖が発生していると推定された。

G．研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

森本 哲：乳児血管腫～乳児検診で見逃さないで！～、千葉県小児科医学会学術講演会，千葉，2019年12月5日

3. その他

該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究分担：希少難治性脈管異常疾患レジストリ
令和元年度分担研究報告書

分担者 康勝好 埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科 科長兼部長
令和2(2020)年 5月

研究要旨：希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)における患者の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、本疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に本疾患の新しい治療法の開発や確立に貢献するべく、希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患レジストリ RADDAR-J [1]研究計画書を完成し、倫理委員会の承認を得た。今後症例登録を進め、患者情報・検体の収集を行っていく。

A. 研究目的

希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)における患者の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、本疾患の自然歴や予後因子を解明し、将来的に本疾患の新しい治療法の開発や確立に貢献する

B. 研究方法

・希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患レジストリ RADDAR-J [1]研究計画書を完成し、症例登録を行う。

(倫理面への配慮)

研究はすべてヘルシンキ宣言に則って行われる。患者の個人情報は一切、病院外に漏れることはない。

C. 研究結果

希少難治性脈管異常(脈管系腫瘍・脈管奇形)疾患レジストリ RADDAR-J [1]研究計画書を完成し、京都大学倫理委員会の承認を得た。当センター病院長の研究承認も得て、症例登録が可能となった。

D. 考察

脈管系疾患については、患者、一般国民のみならず医療者もその疾患概念や自然歴。治療につい

て十分難知識を有していない。このような状況下で疾患レジストリ研究を開始できたことは今後の政策医療を遂行するための貴重な資源となり得る。

E. 結論

今年度の班研究によって、希少難治性脈管異常疾患レジストリ研究を開始することができた、今後の政策医療につながる成果が期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 著書

なし

3. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許出願
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

木下 義晶 新潟大学大学院医歯学総合研究科 小児外科学分野 教授

研究要旨：本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とする。分担研究者として本研究班の活動を通してリンパ管疾患を中心にガイドラインの普及、英文化、レジストリーシステムの構築、医療関係者や市民への啓発活動を様々な形で行った。

A．研究目的

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とする。これらは長年にわたり患者のQOLを損なう多くの難治性の病態が含まれる。これまでに平成23年度難治性血管腫・血管奇形研究班（佐々木班）、平成24-25年度同研究班（三村班）、平成21-23年リンパ管腫研究班（藤野班）、平成24-25年度リンパ管腫症研究班（小関班）、平成24-25年度小児期からの消化器系希少難治性疾患研究班の分担研究である腹部リンパ管腫研究、肝血管腫・血管奇形研究を進展させ、相互に協力して疾患概念の形成と啓発、普及、患者に貢献することを目的とする。

B．研究方法

本研究班の前身である三村班においてリンパ管奇形を加えた形で改訂ガイドラインが2017年に完成した。今年度はこれらを国際的に発信していくために、各領域に分かれて英文論文化することとした。本班研究で扱う疾患群に関してはこれまでレジストリーシステムがなかったために疫学的な実情を把握することが困難であった。この度AMED研究のレジストリー構築運営支援として立ち上がった難病プラットフォーム事業に参画することにより、本疾患群のレジストリーシステムを構築し、実装することとした。さらに関係医療者、市民への啓発を進めるために学会におけるシンポジウムや市民公開講座の定期的開催を遂行する。

C．研究結果

1. ガイドラインの英文化

2017年に改訂に公開された各領域に分かれて英文論文化し、“The Journal of Dermatology” “Pediatrics International” “Japanese Journal of Radiology” の三誌に open access で掲載された。

2. ガイドラインの改訂準備

2017年度版のガイドラインが現在普及し、英文論文化の作業も進み、今後2021年以降の次期ガイドライン改訂作業のための統括委員会の組閣を行い、準備を始めている。

3. レジストリーシステムの構築

難病プラットフォームと連携したレジストリーシステム RADDAR-J として構築し、実装した。現在研究班内の共同研究機関において登録作業を進めている。

4. 啓発活動

2019年5月には北海道で開催された第62回日本形成外科学会総会・学術集会にて特別企画として「難治性脈管奇形の治療開発と患者・行政・立法府との関わり」というタイトルで各領域の専門家によるディスカッションが行われた。また2019年7月には三重県で開催された第16回日本血管腫・血管奇形学会にて「脈管奇形患者の求めているもの」というタイトルで患者会の代表の方を交えたシンポジウムを開催した。弾性ストッキングの問題などの問題を議論し、これは現在行われている臨床試験に反映されている。また2019年10月6日には東京において本班研究の報告会として第3回の市民公開講座を行った。多くの参加者があり、市民の情報ニーズが感じられた。

D. 考察

ガイドラインに関しては2017年版の英文化が実現し、次期改訂作業の準備を開始した。レジストリーに関しては難病プラットフォームと連携し新たなシステム構築を行い実装した。保険収載をめざした弾性ストッキングの臨床試験を開始している。啓発活動としては学会におけるシンポジウムや市民公開講座を定期的に行うことができ、着実に啓発活動が進捗している。

E．結論

政策研究班としての活動がほぼ順調に行えたと考えられる。新規のレジストリーシステムも実装し、preliminaryな登録が開始された。弾性ストッキングによる臨床試験、次期ガイドライン改訂に向けての準備作業なども開始しており、患者との接点を意識した班研究活動をさらに促進することを次年度以降の目標としたい。

F . 健康危険情報

該当なし(分担研究者の一部の臨床研究において合併症を認めたものの、重篤な因果関係を認めるものはない)

G . 研究発表

1 . 論文発表

Kubota M, Osuga Y, Kato K, Ishikura K, Kaneko K, Akazawa K, Yonekura T, Tazuke Y, Ieiri S, Fujino A, Ueno S, Hayashi Y, Yoshino K, Yanai T, Iwai J, Yamaguchi T, Amae S, Yamazaki Y, Sugita Y, Kohno M, Kanamori Y, Bitoh Y, Shinkai M, Ohno Y, Kinoshita Y. Treatment guidelines for persistent cloaca, cloacal exstrophy, and Mayer-Rokitansky- Küster-Häuser syndrome for the appropriate transitional care of patients. Surg Today. Epub ahead of print, 2019.

Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T. Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). Regen Ther. 14(10): 84-91, 2019.

Shibui Y, Miyoshi K, Kohashi K, Kinoshita Y, Kuda M, Yamamoto H, Taguchi T, Oda Y. Glypican-3 expression in malignant small round cell tumors. Oncol Lett. 17(3): 3523-3528, 2019.

Kwakubo N, Kinoshita Y, Souzaki R, Koga Y, Oba U, Ohga S, Taguchi T. The Influence of Sarcopenia on High-Risk Neuroblastoma. J Surg Res. 236(4): 101-105, 2019.

木下義晶

特集 次世代小児外科医に贈る診療のポイント: 小児がん編

横紋筋肉腫手術手技 生検を含めて
小児外科 . 51(5) : 502-505, 2019

木下義晶

特集 外科必携フォローのポイント いつまで何をみるか

仙尾部奇形腫

小児外科 . 51(7) : 721-724, 2019

2 . 学会発表

漢方薬による脈管奇形治療

木下義晶

第62回日本形成外科学会総会・学術集会, 2019/5/16-17, 札幌

当科における Oncologic Emergency 症例に対する治療戦略

木下義晶, 窪田正幸, 小林隆, 荒井勇樹, 横田直樹, 齋藤浩一
第56回日本小児外科学会,
2019/5/23-25, 久留米

思い出に残るリンパ管奇形症例

~ 自験例 25 年より ~

木下義晶

第16回日本血管腫血管奇形学会学術集会, 2019/7/12, 津

新生児の固形腫瘍に対する治療戦略

木下義晶

第55回日本周産期・新生児医学会,
2019/7/13-15, 松本

当院における総排泄腔異常症における多診療科・多職種連携

木下義晶, 窪田正幸, 小林隆, 荒井勇樹, 大山俊之, 横田直樹, 齋藤浩一
第55回日本周産期・新生児医学会,
2019/7/13-15, 松本 .

難治性小児固形悪性腫瘍に対する新規治療

木下義晶

新潟医学会, 2019/7/20, 新潟

脈管奇形治療における漢方薬の役割

木下義晶

第2回新潟漢方医学研究会,
2019/9/12, 新潟

リンパ管奇形に対する漢方治療に関する検討

木下義晶

第24回日本小児外科漢方研究会,
2019/10/17, 大阪

総排泄腔遺残症診療における小児外科医の取り組み

木下義晶, 加藤聖子, 江頭活子, 田口智章
第34回日本女性医学会学会学術集会, 2019/11/2-3, 福岡

新潟地区過去 30 年における横紋筋肉腫の治療成績

木下義晶, 小林隆, 荒井勇樹, 横田直樹, 齋藤浩一, 久保暢大, 申将守, 笠原靖史, 岩淵晴子, 今村勝, 今井千速, 齋藤昭彦, 川島寛之, 大橋瑠子, 阿部咲子, 細貝亮介, 渡邊輝浩, 小川淳
第61回日本小児血液・がん学会学術集会, 2019/11/14-16, 広島

(予定を含む。)

H . 知的財産権の出願・登録状況
無し

分担研究報告書

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

診療ガイドラインの英文化

神人正寿 和歌山県立医科大学 教授

研究要旨

2013年から始まった血管腫・血管奇形診療ガイドラインの改訂が終了し、2017年度より我々はガイドラインの英文化に取り組んだ。これは多くの血管病変における世界初のガイドラインであり、斯界に大きなインパクトを与えることができた。英語版のガイドラインを出版できたことで、今後エビデンスのさらなる蓄積が期待され、本邦の診療水準の向上も見込まれる。

A．研究目的

血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患は難治性の疾患の一つであるが、近年の治療薬の進歩により、ある程度の有効性を示す治療戦略が確立されてきた。しかし、病状によってはそれらの有効性が低くなるのみならず、副作用のため risk-benefit の面で推奨されない可能性もある。

本研究班では2013年2月に班研究として「血管腫・血管奇形診療ガイドライン」を作成・公表した。そして、厚生労働省研究班の分担研究者と分担協力者などにより最新のEBMに基づいたガイドラインの改訂が計画された。この改訂版ガイドラインには、血管腫血管奇形の全体像について解説する総説部分と、主に治療の流れを示す「診療アルゴリズム」、診療上の具体的な問題事項である clinical question (CQ) に対する「推奨文」、「推奨度」さらには「解説」よりなる「診療ガイドライン」が記載されている。

本研究事業において我々は診療ガイドラ

イン改定を通じて標準的治療の周知に努めた。さらに本研究班において、本研究分担者はガイドラインの英文化を担当した。

B．研究方法

改訂版ガイドライン策定の流れ

最初に、ガイドライン作成チームが治療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式で CQ として列挙したものを草案とした。そのリストを委員全員で検討し取舍選択したあと、それぞれの CQ に解答するため、システマティックレビューチームが国内外の文献や資料を網羅的に収集し、システマティックレビューを行った。

続いて、ガイドライン作成チームが再び本邦における医療状況や人種差も考慮しつつ、CQ に対する推奨文を作成した。さらに、Minds 診療グレードに基づいて各推奨文の推奨度を分類した。推奨文の後には「解説」を付記し、根拠となる文献の要約や解説を記載した。例えば文献的な推奨度と委員会考える推奨度が異なる場合は、エキスパ

ートオピニオンとして「当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を2Dとした」などといった注釈を付けている。

最終的に各病変の診療ガイドラインをアルゴリズムで提示し、上述の CQ をこのアルゴリズム上に位置づけた。

英文化

システマティックレビューチームを中心として英文化を行い、ガイドライン作成チームにより確認作業が行われた。

(倫理面への配慮)

企業から奨学寄付金は受けているが、文献の解析や推奨度・推奨文の決定に影響を及ぼしていない。

C . 研究結果

英語版ガイドラインの CQ は以下の通りである。研究代表者は主に CQ13, 14, 15, 18, 20 に関わった。

CQ 1 .What are the guidelines for the time to begin treatment for AVM?

CQ 2 . Is recurrence (regrowth) after resection of AVM more frequent by wound closure with a skin graft than by reconstruction using a flap?

CQ 3 . Is proximal ligation/coil embolization of the feeding artery of AVM effective?

CQ 4 . What is the appropriate timing for embolization before resection of AVM?

CQ 5 .What treatments are appropriate for maxillomandibular AVM?

CQ 6 .What treatments are appropriate for AVM of the fingers?

CQ 7 . What treatments are effective for painful VM?

CQ 8 . Is laser therapy effective for VM?

CQ 9 . Is sclerotherapy effective for VM?

CQ 10 . Are clotting abnormalities due to VM an indication for radiotherapy?

CQ 11 . Is there difference in the effectiveness of dye laser treatment for CM according to the site of the body?

CQ 1 2 . Do CM recur after dye laser treatment?

CQ 1 3 . Is dye laser irradiation for CM more effective as it is initiated at a younger age?

CQ 1 4 . Is propranolol safe and effective for infantile hemangiomas?

CQ 1 5 . What treatments are effective for ulcer formation in infantile hemangioma?

CQ 1 6 . Is intralesional corticosteroid injection more effective than systemic administration for infantile hemangioma?

CQ 1 7 . Is topical therapy effective for infantile hemangioma?

CQ 1 8 . Is compression therapy effective for infantile hemangioma?

CQ 1 9 . Is glucose transporter 1 (GLUT-1) immunostaining useful for the diagnosis of infantile hemangioma?

CQ 2 0 . What gastrointestinal examinations are useful for children suspected to have blue rubber bleb nevus syndrome? When should the examinations be started?

CQ 2 1 . How are limb overgrowths to be managed in vascular malformations and syndromes?

CQ 2 2 . Is surgical resection effective for soft tissue/superficial LM?

CQ 2 3 . What is the optimal timing of surgery for soft tissue/superficial LM?

CQ 2 4 . Is sclerotherapy effective for facial microcystic LM?

CQ 2 5 . Is sclerotherapy effective for intra-abdominal LM?

CQ 2 6 . Are patients with scarcely symptomatic intra- abdominal LM candidates for treatment?

CQ 2 7 What treatments are effective for refractory chylous ascites?

CQ 2 8 . What kinds of complications are associated with treatments for intra-abdominal LM?

CQ 2 9 What treatments are effective for LM causing airway obstruction in the mediastinum?

CQ 3 0 . Should sclerotherapy be performed in infancy for a patient with head and neck LM affecting the airway?

CQ 3 1 . Is surgical resection effective for LM of the tongue?

CQ 3 2 . Is aggressive surgical intervention effective for chylous pleural effusion in the neonatal period?

CQ 3 3 What treatments are effective for refractory chylous pleural, and pericardial effusion and respiratory disturbances of the patients with generalized lymphatic anomaly (GLA) and Gorham- Stout disease (GSD)?

D . 考察

本ガイドラインでは、現在の血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症の診療現場の状況を十分に熟知した上で、診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針が提示されている。医師は常にエビデンスを背景とした最適な医療である evidence based medicine (EBM)を施す事を要求される。しかし、各医師が日常診療の合間に個人的に EBM の手法で情報を収集し評価することは容易でない。最新の文献や情報に基づいた信頼できるガイドラインの存在は臨床的に極めて価値が高いものとする。

本ガイドラインは多くの血管病変における世界初のものであり、斯界に大きなインパクトを与えることができた。英語版のガイドラインを出版できたことで、今後エビデンスのさらなる蓄積が期待され、本邦の診療水準の向上も見込まれる。

E . 結論

血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症の新しい文献的なエビデンスに基づき診療ガイドラインを策定し、標準的治療を周知する本研究は国民の健康を守る観点から非常に重要な事業であり、患者 QOL や予後を改善するとともに、患者の不安を取り除く効果も期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

Mimura H et al, Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. J Dermatol 2020 in press

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患
についての調査研究

（肝血管腫）

研究分担者

藤野 明浩 国立成育医療研究センター 臓器・運動器病態外科部外科 診療部長
木下 義晶 新潟大学医学部医歯学系 准教授

研究協力者

黒田 達夫 慶應義塾大学医学部外科学（小児）教授

研究要旨

深部臓器血管性病変である肝血管腫はこれまでの先行研究で乳児期早期に致死的な経過を取る症例がある事が明らかにされ、乳幼児巨大肝血管腫は難病指定されている。

ただし、臨床像や治療実態については未解明の部分が多く、現在全国調査によるリスク因子の把握から、診断基準や重症度分類が整備されつつある。

厚労科研田口班の黒田チーム（乳幼児肝血管腫診療ガイドライン作成）と連携し、このガイドライン策定、必要な調査研究、シンポジウム等を通じた情報公開を行っている。

A．研究目的

深部臓器血管性病変である肝血管腫はこれまでの先行研究で乳児期早期に致死的な経過を取る症例がある事が明らかにされ、乳幼児巨大肝血管腫は難病指定されている。

ただし、臨床像や治療実態については未解明の部分が多く、現在全国調査によるリスク因子の把握から、診断基準や重症度分類が整備されつつある。

当研究班の前身の三村班（平成 26-28 年度）において、血管腫血管奇形・リンパ管奇形診療ガイドライン 2017 を作成し、黒田らはその中にこれまでの研究のまとめとして乳幼児巨大肝血管腫に関する総説を提示した。

次のステップとして病理学的な疾患背景の解明と、海外でもまだ見ない診療ガイドラインの策定を目指している。昨年度からは厚労科研田口班において黒田らは「乳幼児巨大肝血管腫ガイドライン作成に関する研究」を進めており、秋田班にお

ける当分担班では藤野が小児外科学会中心の黒田チームと密接に連携しつつ、成人領域へ調査を拡大し、形成外科、放射線科、小児科、皮膚科等の情報を収集する。また以前におこなわれた症例調査（黒田代表）から 5 年経過しており、複数診療科に対して症例調査を計画する。

また研究結果についてはシンポジウムなどを通じて公開し、情報流布に努める。

B．研究方法

- 1, 田口班黒田チームにおいてガイドライン策定に向けた文献調査を行っており、そちらに、人的協力、情報交換を行う。
- 2, 症例調査研究を行う（黒田チームと共同）
- 3, 関連シンポジウムにて情報公開を行う。

C．研究結果

- 1, ガイドライン策定に向けた文献調査をつづけて

いる。昨年度田口班黒田チームにおいて本年度は7つのCQの策定がされた。今後の推奨文形成において協力することとなっている。

2, これまでの調査で稀少疾患として十分な統計的検討の結果を用いたエビデンスレベルの高い論文は存在しないことが明らかになっている。そのためガイドライン作成における不明瞭点を中心とした症例調査を行うべく項目を検討しているが確定していない。分担研究者のいる国立成育医療研究センターにおいて症例調査を行い、本年度の第55回日本周産期・新生児医学会学術集会(松本)にて報告した「当院における新生児肝血管腫の検討」。

3, 平成30年9月23日に国立成育医療研究センター講堂にて第3回小児リンパ管疾患シンポジウムが開催された。その中で研究分担者の木下が「乳幼児肝血管腫ガイドライン」としてこれまでの研究成果の報告をおこなった。

D. 考察

肝血管腫は診療の中では病理学的診断が困難であり、現時点でも詳細な分類を行うに至っていない。臨床的に致死的な場合と、治療に良好に反応する場合があります。これらを鑑別する方法を確立し、ガイドラインとして提供することが重要である。

当研究班においては主にガイドライン作成を中心目標としている黒田チームと綿密に連携し、双方からの情報を統合して研究を進めることが望ましい。シンポジウムでの発表などを含めて、現時点では予定通りに進んでいると考える。

E. 結論

肝血管腫の診療ガイドライン作成に向けて厚労科研の2班の分担研究チームで連携して研究を進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤野 明浩：別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.7 循環器症候群(第3版) -その他の循環器疾患を含めて- XI心臓腫瘍 心嚢リンパ管腫(嚢胞性リンパ管奇形)。日本臨牀社 2019; 30: 552-554
- 2) 江口 麻優子, 野坂 俊介, 植松 悟子, 藤野 明浩, 金森 豊, 岡本 礼子, 窪田 満, 石黒 精: Cornelia de Lange 症候群に併発した盲腸捻転: 臨床および画像の検討。日本小児放射線学会雑誌 2019; 35(2): 107-115
- 3) 藤野 明浩: リンパ管腫(嚢胞状リンパ管奇形)。周産期医学 2020; 50(2): 209-213
- 4) Ozeki M, Asada R, Saito AM, Hashimoto H, Fujimura T, Kuroda T, Ueno S, Watanabe S, Nosaka S, Miyasaka M, Umezawa A, Matsuoka

K, Maekawa T, Yamada Y, Fujino A, Hirakawa S, Furukawa T, Tajiri T, Kinoshita Y, Souzaki R, Fukao T.: Efficacy and safety of sirolimus treatment for intractable lymphatic anomalies: A study protocol for an open-label, single-arm, multicenter, prospective study (SILA). Regen Ther. 2019.Jun; 84-91.doi: 10.1016/j.reth.2018.12.001.eCollection

- 5) Ueno S, Fujino A, Morikawa Y, Iwanaka T, Kinoshita Y, Ozeki M, Nosaka S, Matsuoka K, Usui N.: Indication for tracheostomy in children with head and neck lymphatic malformation - analysis of nationwide survey in Japan. Surg Today. 2019.Feb; 410-419.doi: 10.1007/s00595-018-
- 6) Nozawa A, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Kawamoto N, Ohnishi H, Fumino S, Furukawa T, Tajiri T, Maekawa T, Fujino A, Souzaki R, Fukao T. Immunological effects of sirolimus in patients with vascular anomalies. J Pediatr Hematol Oncol, 2019.Nov 14.
- 7) Ozeki M, Nozawa A, Kawamoto N, Fujino A, Hirakawa S, Fukao T.: Potential biomarkers of kaposiform lymphangiomatosis. Pediatr Blood & Cancer, 2019.May; 1-9.doi:10.1002/pbc.27878

2. 学会発表

- 1) 藤野 明浩, 小関 道夫, 松岡 健太郎, 野坂 俊介: リンパ管腫症およびゴーラム病の臨床, 病理、画像診断. 第38回日本画像医学会, 東京, 2019.3.8
- 2) 藤野 明浩: 小児期に発生する脈管異常症の臨床. 第108回日本病理学会学術集会コンパニオンミーティング, 東京, 2019.5.9
- 3) 出家 亨一, 藤野 明浩, 小関 道夫, 木下 義晶, 黒田 達夫, 上野 滋: ホームページが患者家族と医療者をつなぐ リンパ管疾患情報ステーションの取り組み. 第56回日本小児外科学会学術集会, 久留米, 2019.5.26
- 4) 藤野 明浩, 田原 和典, 山田 洋平, 森禎 三郎, 沓掛 真衣, 藤田 拓郎, 三宅 和恵, 工藤 裕実, 金森 豊, 菱木 知郎, 金子 剛, 吉田 和恵, 守本 倫子, 関 敦仁, 伊藤 裕司, 佐合 治彦, 野坂 俊介, 義岡 孝子: リンパ管・血管疾患に対する当院の診療チームと治療戦略. 第117回東京小児外科研究会, 東京, 2019.6.4
- 5) 藤野 明浩: リンパ管疾患: 診察と研究の現状. 2019年度第7回玉川医師会学術集会講演会, 東京, 2019.7.17
- 6) 藤野 明浩.: 新生児の腫瘍・脈管奇形の治療

戦略 リンパ管腫・リンパ管奇形の(診断と)治療 総論.第 55 回日本周産期・新生児医学会学術集会,松本, 2019.7.14

- 7) 藤野 明浩,沓掛 真衣,朝長 高太郎,山田 洋平,田原 和典,金森 豊,菱木 知郎:当院における新生児肝血管腫の検討. 第55回日本周産期・新生児医学会学術集会,松本, 2019.7.13
- 8) 藤野 明浩:嚢胞性リンパ管奇形に対する硬化療法.第11回日本血管腫血管奇形講習会,津, 2019.7.12
- 9) 木下義晶:思い出に残るリンパ管奇形症例~自験例25年より~.第16回日本血管腫血管奇形学会学術集会,津,2019.7.12
- 10) 木下義晶:脈管奇形治療における簡保薬の役割.第2回新潟漢方医学研究会,新潟, 2019.9.12
- 11) 木下義晶:リンパ管奇形に対する漢方治療に関する検討.第24回日本小児外科漢方研究会,国内,2019.10.17
- 12) 藤野 明浩,工藤 裕実,三宅 和恵,藤田 拓郎,沓掛 真衣,森 禎三郎,山田 洋平,田原 和典,金森 豊,菱木,知郎:当院におけるリンパ管腫(リンパ管奇形)、Klippel-Trenaunay 症候群の四肢・体幹皮下病変に対する減量手術の検討ー続報2ー.第30回日本小児外科QOL研究会,

伊勢市, 2019.11.9

3.その他

HP:リンパ管疾患情報ステーション
<http://lymphangioma.net>

G.知的財産の出願・登録状況

なし

労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（分担）研究報告書

難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究

研究分担者 杠 俊介 信州大学医学部形成再建外科学教室 教授

研究要旨：分担研究者、また日本血管腫血管奇形学会理事長として、班会議、関連各学会、市民講座、患者会勉強会、さらに国際学会において講演や司会を行い、当該難病についての現状や問題点を社会的に啓発した。当該疾患の保存的緩和療法の臨床研究を行った。

A．研究目的

長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう難治性血管腫・脈管奇形に関して、国内外の団体の意見を統合し、広く社会に啓発する。より有効で安全な保存的緩和的治療法を適切な形で患者に提供する。

B．研究方法

班会議、関連各学会、市民公開講座、患者会および中国・韓国の当該学会において講演や司会、交流し合意形成した。難治脈管奇形への採寸オーダーメイド弾性ストッキングの効果と安全を検証する介入臨床研究を企画実行した。弾性ストッキング採寸の保険収載に向けた改正要望書を外保連に提出した。（倫理面への配慮）
「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C．研究結果

難治性血管腫・脈管奇形において患者が抱え感じている苦悩を直に認識し、それを弾性ストッキング臨床研究実施という形に具現化できた。同研究で15症例についてデータを取得できた。
弾性ストッキング圧迫治療を保険診療原発性リンパ浮腫に使用可能になった。
当該疾患について国内外で広く情報共有できた。

D．考察

難治性血管腫・脈管奇形には様々な病態を呈する疾患があり、それぞれに対し

て個々に適した治療的社会的扶助が求められる。弾性ストッキングの使用をわずかながら広げることができたが、同治療を必要とする他の重症難病患者は未だ多い。様々な場での講演や討論会により情報を共有し解決策を模索する必要性が多く残っている。

E．結論

難治で重症な混合型脈管奇形の症状緩和に弾性装具は重要で、それを負担なく患者に届ける制度の整備は急務である。そのために適切な形で臨床研究の実行が必須である。

F．健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G．研究発表

1. 論文発表
Yuzuriha S: How to manage disfiguring scars in involuted infantile hemangioma. Adv Wound Care 8: 221-229, 2019.
2. 学会発表
Yuzuriha S: Hybrid therapeutic intervention with synchronous collaboration of interventional radiologists and surgeons to care AVMs, Kyungpook National University Hospital Vascular Anomalies Symposium 2019, Daegu, Dec 14, 2019.

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（分担）研究報告書

難治性血管腫・脈管奇形・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究
研究分担者 野村 正 神戸大学医学部附属病院形成外科 特命講師

研究要旨：研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。重症乳児血管腫、リンパ管奇形や毛細血管奇形を伴う混合型血管奇形（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など）患者への局所治療（手術ならびに硬化療法）、物理療法、薬物療法の効果を検証した。

A．研究目的

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とする。これらの疾患には長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう多くの難治性の病態が含まれる。これらの難治性血管腫・脈管奇形に関して、関連各学会、患者団体の意見を統合して提言し、広く医学会・社会の認知を得ることを目的とする。さらに治療法が確立していない難治な病態を呈している患者たちの生活の質を向上するための局所療法（手術ならびに硬化療法）や物理療法を代表とする病状コントロールの手法を開発し、それらを患者たちに経済的地理的不利無く提供できるような制度を模索する

B．研究方法

研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。自身が診療している混合型脈管奇形（クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群など）、重症の乳突腺腫に対する手術療法や硬化療法の効果について検討した。また日本血管腫血管奇形の評議員を中心としたアンケート調査を基礎とした脈管奇形に対する硬化療法の治療標準化についての検討を行った。CLOVES症候群症例に対して遺伝子検索を行い、確定診断を試みた。

（倫理面への配慮）

集計されたデータは、「連結可能匿名化された情報」「人体から採取された試料等を用いない」「観察研究である」「被験者の心理的苦痛を伴わない」ものであった。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に準拠しており、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

C．研究結果

顔面軟骨欠損を有する重症の乳児血管腫に対しては真皮脂肪移植や肋軟骨移植が有効な治療であった。硬化療法のモニタリングにはDSAやエコーが有用であった。CLOVES症候群症例ではPIK3CA遺伝子変異があり、画像診断上臍臓にも異常所見が見られた。

D．考察

本邦でこれまでに報告のないCLOVES症候群症例を報告した。脈管奇形に対する硬化療法については、超音波診断装置やDSAを用いたモニタリング下に行うことが望ましいことについて意見の総意が得られた。

本結果は今後の治療開発に寄与できると考えられた。

E．結論

難治で重症な混合型脈管奇形ならびに乳児血管腫に対して集学的治療が必須であり、さらなる治療方法の開発が急務である。

F．健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G．研究発表

1. 論文発表

Hanafusa H, Morisada N, Nomura T, Kobayashi D, Akasaka Y, Ye MJ, Nozu K, Nishimura N, Iijima K, Nakao H. A girl with CLOVES syndrome with a recurrent PIK3CA somatic mutation and pancreatic steatosis. Hum Genome Var.24 : 31-7, 2019 .

Nomura T, Nakasone M, Okamoto T, Ejiri H, Osa wa S, Hashikawa K, Terashi H. Use of dermal fat grafts for treating anetoderma with lipodystrophy following infantile hemangioma. in press

2. 学会発表

野村正 【関連領域学会～沿革&コアシンポジウム 日本血管腫血管奇形学会】血管奇形硬化療法の技術認定制度
その背景とアンケート調査結果.第62回日本形成外科学会総会・学術集会（札幌，2019年5月16日）

野村正．破壊型耳介乳児血管腫の治療経験．第21回Kansai Interuniversity Symposium on State-of-the-art in PRS（廿日市市，2019年6月22日）

H．知的財産権の出願・登録状況

該当なし

労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
（分担）研究報告書

希少難治性血管奇形の実態調査および調査研究

研究分担者 野崎 太希 聖路加国際病院 放射線科 医幹

研究要旨：希少難治性血管奇形についての症例のコンサルテーションおよび種々の学会を通して個々の症例を検討した。今後、正確な実態を調査するために難病プラットフォームを用いた症例のレジストリシステムが必要であり、班会議を通して、その審議を行い、院内のみならず学会・研究会等で周知・啓蒙を行った。また、ガイドラインの英文化発刊に向けて日本小児科学会英文誌編集委員会に参加し、3学会(日本小児科学会・日本皮膚科学会・日本医学放射線学会)での同時出版に向けての調整を行い、本年度に出版に至った。

A．研究目的

本研究は血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症およびその関連疾患を対象とするが、これらの疾患のうち希少難治性血管奇形は混合型を含め、原因のまだ同定されていない症候群としても多数知られている。たとえば、近年はPIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS)と言われるPIK3CAの遺伝子変異によって過成長を生じる多彩な症候群が注目を浴びており、コンサルテーションを受ける機会も多い。本年度はPROSに分類される症候群のうち、Congenital infiltrating lipomatosis of the faceの症例をケースシリーズとして検討して血管腫・血管奇形学会で報告した。しかし当疾患を含め、報告数は少なく、かつ広く周知されていないため、診断に至っていないケースが多くあることがわかった。したがって、正確な患者数は不明である。これらは長期にわたり患者のQOLを深刻に損なう多くの難治性の病態が含まれる。

一昨年、小児慢性特定疾患内にいくつかの当班担当疾患であるいくつかの疾患群が認定された。これらの疾患群は小児期から成人期へ移行していくが、小児慢性特定疾患のみならず、指定難病になっていないものが多数含まれる。症候群を含むこれらの難治性血管腫・脈管奇形に関してはいまだ不明な点が多く、診断基準や重症度についてもさらなる調査が必要である。そこで指定難病や小児慢性特定疾患申請も念頭に、情報を収集し、調査することが必要であり、それらを当該患者の方々にも小児期から成人期まで不利なく提供できるような制度構築を模索する。

B．研究方法

Pubmed等の文献調査や学会発表等での報告を検証し、院内症例も含め、情報を収集した。

研究班の分担研究者として班会議に出席し、班全体の研究活動に関して審議を行った。当該疾患は複数の診療科にまたがる。しかし、認知度が低く確定診断に至っていないものが多々ある。コンサルテーションを受ける場合はまだよいが、診断されないままフォローされている症例が多々あり、これらを周知すべく、学会・研究会や院内での講演等を通じて啓蒙を行った。さらにその打開策として疾患レジストリのシステム構築は重要であるが、これについても院内のみならず、学会や研究会を通じて周知を行った。

日本発の診療ガイドラインの英文を世界へ発信していくことも重要と思われ、日本小児科学会英文

誌編集委員会に編集委員として参加し日本の関連学会3つの同時英文誌出版の調整を行った。

（倫理面への配慮）

集計されたデータは、「連結不可能匿名化された情報」「人体から採取された試料等を用いない」「観察研究」「被験者の心理的苦痛を伴わない」後方視的研究であった。また、疾患レジストリについては前方視的観察研究であるが、厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して中央および院内IRBの承諾を得て、患者のレジストリを行える体制を整えた。

C．研究結果

PROSを含む希少難治性血管奇形・症候群は、全身の多臓器に及ぶものが多く、生涯にわたり種々の症状・合併症から生じることから長期間にわたる診療が必要になる。しかし現時点では各症例の検討は一部でできるものの、正確な実数や症例検討は、現時点では限界があった。

D．考察

希少難治性血管奇形および関連する症候群については、学会発表や症例報告を通して個々の症例を検討することは可能であるものの、本邦での正確な実態を調査するためには難病プラットフォームを用いたレジストリシステムを構築することが必須である。本年度、その体制が構築できたことはとても意義深く、今後その疾患レジストリシステムを通して症例蓄積を行い、希少疾患である難治性血管奇形および症候群の発症頻度や臨床所見、治療法について解析を行えるようになる。また、その解析結果をもって、小児期から成人期へのシームレスな情報提供および経済支援を含めた政策提言へとつなげていく。

E．結論

症候群を含む希少難治性血管奇形の患者の小児期から成人期への移行を含めて、正確な病態や発症頻度の把握、情報提供・経済支援を含めた制度の整備のために、難病プラットフォーム、疾患レジストリのシステムを本年度、本研究班において構築できた。今後、本邦における症例蓄積およびその病態解析・治療法へとつながると考えられる。

F . 健康危険情報
(総括研究報告書にまとめて記入)

G . 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
3. その他

1. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, Nakaoka H, Morii E, Kuramochi A, Aoki Y, Arai Y, Aramaki N, Inoue M, Iwashina Y, Iwanaka T, Ueno S, Umezawa A, Ozeki M, Ochi J, Kinoshita Y, Kurita M, Seike S, Takakura N, Takahashi M, Tachibana T, Chuman K, Nagata S, Narushima M, Niimi Y, Nosaka S, Nozaki T, Hashimoto K, Hayashi A, Hirakawa S, Fujikawa A, Hori Y, Matsuoka K, Mori H, Yamamoto Y, Yuzuriha S, Rikihisa N, Watanabe S, Watanabe S, Kuroda T, Sugawara S, Ishikawa K, Sasaki S. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. J Dermatol. 2020 (Epub

ahead of print) & Pediatr Int. 2020; 62 (3): 257-304 & Jpn J Radiol. 2020 (Epub ahead of print)

2. 野崎太希：混合型脈管奇形・症候群 第11回血管腫血管奇形講習会 津・三重 2019年7月12日

3. 佐藤崇翔、野崎太希、藪田 実、松迫正樹、栗原泰之、長谷川大輔、松井瑞子、鈴木高祐、新見康成：Congenital infiltrating lipomatosis of the faceの2例 第16回日本血管腫血管奇形学会 三重 2019年7月12-13日

4. 野崎太希：脈管異常の画像診断update 東京都立小児総合医療センター 診療放射線科レクチャー 東京 2020年3月25日

H . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし